

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1958

THÈSE

POUR

N° 797

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

HIDDEN Geneviève, née LEPOTIER

Interne des Hôpitaux de Paris

Prosecteur à la Faculté de Médecine de Paris

Née le 30 Août 1926, à Nantes (Loire-Atlantique)

Présentée et soutenue publiquement le 8 juillet 1958

CONTRIBUTION A L'ETUDE
DES ÉPITHÉLIOMAS MÉTASTATIQUES
DE L'OVAIRE

Président : M. MOULONGUET, Professeur

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, RUE DEPARCIEUX, 29
1958

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Nom du Candidat : HIDDEN

Prénom : GENEVIÈVE

Nom de jeune fille : LEPOTIER

Date de soutenance : 8 juillet 1958

Numéro d'ordre :

(Ces deux mentions seront complétées par le Service de la Bibliothèque)

HIDDEN (GENEVIÈVE), née LEPOTIER — Contribution à l'étude des épithéliomas métastatiques de l'ovaire. — Paris, Imp. R. Foulon, 1958, in-8°, 112 p.

(Thèse Médec. (Etat), Paris, 1958, N°).

HIDDEN (GENEVIÈVE), née LEPOTIER — Contribution à l'étude des épithéliomas métastatiques de l'ovaire. — Paris, Imp. R. Foulon, 1958, in-8°, 112 p.

(Thèse Médec. (Etat), Paris, 1958, N°).

HIDDEN (GENEVIÈVE), née LEPOTIER — Contribution à l'étude des épithéliomas métastatiques de l'ovaire. — Paris, Imp. R. Foulon, 1958, in-8°, 112 p.

(Thèse Médec. (Etat), Paris, 1958, N°).

HIDDEN (GENEVIÈVE), née LEPOTIER — Contribution à l'étude des épithéliomas métastatiques de l'ovaire. — Paris, Imp. R. Foulon, 1958, in-8°, 112 p.

(Thèse Médec. (Etat), Paris, 1958, N°).

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1958

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

HIDDEN Geneviève, née LEPOTIER

Interne des Hôpitaux de Paris

Prosecteur à la Faculté de Médecine de Paris

Née le 30 Août 1926, à Nantes (Loire-Atlantique)

Présentée et soutenue publiquement le 8 juillet 1958

CONTRIBUTION A L'ETUDE
DES ÉPITHÉLIOMAS MÉTASTATIQUES
DE L'OVAIRE

Président : M. MOULONGUET, Professeur



PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, RUE DEPARCIEUX, 29
1958

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Bénard (H.), Brocq (P.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Carnot (P.), Chabrol (Et.), Champy (C.), Chevassu (M.), Debré (R.), Delbet (P.), Donzelot (E.), Gastinel (P.), Guillaïn (G.), Halphen (E.), Harvier (P.), Laroche (G.), Laubry (Ch.), Lemaître (F.), Lévy-Solal (E.), Lhermitte (J.), Lian (C.), Loeper (M.), Marion (G.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Mulon (P.), Olivier (E.), Richet (Ch.), Sannié (Ch.), Sézary (A.), Tanon (L.), Velter (E.).

DOYEN Léon BINET
Membre de l'Institut

ASSESSEUR Jean VERNE

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	CORDIER (G.)
Anatomie pathologique	DELARUE (A.)
Bactériologie	FASQUELLE (R.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Clinique de cardiologie	MOUQUIN (M.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon SICARD (A.)
	Cochin QUÉNU (J.)
	Hôtel-Dieu MÉNÉGAUX (G.)
	Salpêtrière MOULONGUET (P.)
Clinique chirurgicale réparatrice et orthopédique	MERLE D'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire	DE GAUDART-D'ALLAINES (F.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédie	FÈVRE (M.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire	MONOD (R.)
Clinique gynécologique	FUNCK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants	CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang	CHEVALLIER (P.)
Clinique des maladies du système nerveux	ALAJOUANINE (T.)
Cliniques médicales	Bichat JUSTIN-BESANÇON (L.)
	Broussais DE GENNES (L.)
	Cochin MOREAU (R.)
	Hôtel-Dieu BARIÉTY (M.)
Clinique médicale d'hydro-climatologie thérapeutique	DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique	PASTEUR VALLERY-RADOT (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition	BOULIN (R.)
Clinique de neuro-chirurgie	PETIT-DUTAILLIS (D.)
Cliniques obstétricales	Baudelocque LACOMME (M.)
	Port-Royal VARANGOT (J.)
Clinique d'obstétrique et de gynécologie	LANTUÉJOUL (P.)
Clinique ophtalmologique	RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique	AUBIN (A.)
Clinique de pneumo-phthisiologie	BERNARD (E.)
Clinique psychiatrique infantile	HEUYER (C.)
Clinique de puériculture	LELONG (M.)
Clinique rhumatologique médicale et sociale	COSTE (F.)
Clinique stomatologique	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale	SÉNÈQUE (J.)
Clinique thérapeutique médicale	LEMAIRE (A.)

Clinique urologique	FEY (B.)
Embryologie	GIROUD (A.)
Génétique médicale	LAMY (M.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	SOULIÉ (P.)
Histologie	VERNE (J.)
Hygiène et clinique de la première enfance	TURPIN (R.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (C.)
Médecine légale	PIÉDELÈVRE (R.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Parasitologie et histoire naturelle médicale	GALLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale	COUVELAIRE (R.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	LENÈGRE (J.)
Pathologie humorale et immunologie expérimentale (chaire à titre personnel)	MERKLEN (F.)
Pathologie médicale	DECOURT (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	GARCIN (J.)
Pédiatrie sociale	MARIE (J.)
Pharmacologie et matière médicale	HAZARD (R.)
Physico-chimie médicale (chaire à titre personnel)	DOGNON (A.)
Physiologie	BINET (L.)
Physique médicale	STROHL (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale	PATEL (J.)
Thérapeutique	BROUET (G.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES ET AGREGES

MM.		MM.	
Anatomie	{ DELMAS (A.) <i>pr. s. ch.</i> CABROL (C.) DEBEYRE (J.) OLIVIER (G.)	Neurologie	{ LHERMITTE (F.) GRASSET (J.) LE LORIER (G.) LEPAGE (F.)
Anatomie pathologique	{ GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.) <i>pr. s. ch.</i> BUSSER (F.) GOUYGOU (Ch.)	Obstétrique	{ MERGER (R.) MORIN (P.) RAVINA (J.) ROBEY (M.)
Bactériologie	{ NÉVOT (A.) <i>pr. s. ch.</i> CHRISTOL (D.)	Ophtalmologie	{ BRÉGEAT (P.) DESIGNES (P.)
Biochimie médicale	{ ETTORI (J.) <i>pr. s. ch.</i> DESGREZ (P.) POLONOVSKI (J.) SCHAPIRA (R.)	Orthopédie	{ JUDET (R.)
Biologie médicale	{ BOURLIÈRE (F.)	Oto-rhino- laryngologie	{ AUBRY (M.) MADURO (R.)
Dermato- Syphiligraphie	{ DUPERRAT (F.)	Parasitologie	{ BRUMPT (L.-C.) CHABAUD (A.) ABOULKER (P.) BARCAT (J.) BAUMANN (J.) CAUCHOIX (J.) DUBOST (C.) FAUREL (J.) FLABEAU (F.) GERMAIN (A.) GOSSET (J.) LAURENCE (G.) LORTAT-JACOB (J.) MATHEY (J.) OLIVIER (Cl.) POILLEUX (F.) THOMERET (G.) VERNE (J.-M.)
Embryologie	{ TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)	Pathologie chirurgicale	{
Histologie	{ COUJARD (R.) N... N...		
Hydrologie	{ CORNET (A.)		
Hygiène	{ BOYER (J.) <i>pr. s. ch.</i> DEPARIS (M.) <i>pr. s. ch.</i>		
Maladies infectieuses	{ BASTIN (R.)		
Médecine légale	{ DEROBERT (L.) <i>pr. s. ch.</i> GAULTIER (M.) HADENGUE (A.)		
Médecine du travail	{ ALBAHARY (C.)	Pathologie expérimentale	{ LOEPER (J.) MAURICE (P.)
Neuro-chirurgie	{ DAVID (M.)		

	MM.		MM.
Pathologie médicale	BODIN (G.)	Pharmacologie .	CHEYMOL (J.) <i>pr. s. ch.</i>
	BOUVIER (J.-B.)		LEVY (Mlle J.) <i>pr. s. ch.</i>
	BRICAIRE (H.)	Physiologie . .	BARJETON (D.) <i>pr. s. ch.</i>
	BRISAUD (H.)		PARROT (J.) <i>pr. s. ch.</i>
	CASTAIGNE (P.)		DEJOURS (P.)
	CONTE (M.)	Physique médicale	DJOURNO (A.) <i>pr. s. ch.</i>
	DEROT (M.)		GOUGEROT (L.)
	DOMART (A.)	Pneumo- Phtisiologie . .	KREIS (B.)
	LAMOTTE (M.)		PICHOT (P.)
	LAROCHE (C.-P.)	Psychiatrie . . .	Psychiatrie infantile
	MACREZ (Cl.)		MICHAUX (L.)
	MILLIEZ (P.)	Rhumatologie . .	DELBARRE (F.)
	PÉQUIGNOT (H.)	Stomatologie . .	CERNÉA (P.)
	PERRAULT (M.)		CHAPUT (Mme A.)
	RAMBERT (P.)	Thérapeutique .	CHASSAGNE (P.)
	ROYER (P.)	Urologie	KUSS (R.)
	THIEFFRY (St.)		
	TURIAF (J.)		
Pédiatrie	WOLFROMM (R.)		
	N...		
	JOSEPH (R.)		
	MOZZICONACCI (P.)		
	POLONOVSKY (Cl.)		

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

	MM.		MM.
Clinique chirurgicale . .	AMELINE (A.)	Clinique obstétricale . . .	MAYER (M.)
	HUGUIER (J.)	Clinique ophtalmologique	OFFRET (G.)
	LÉGER (L.)		
	PADOVANI (P.)	Clinique pédiatrique . . .	LAPLANE (R.)
Clinique médicale	ROUX (M.)		
	DREYFUS (Gilbert)	Clinique psychiatrique .	BARUK (H.)
	HAGUENAU (J.) <i>pr. s. ch.</i>		
Clinique neurologique . .	KOURILSKY (R.)		
	MARCHAL (G.)		
	DE SÈZE (S.)		

Secrétaire général de la Faculté M. MOREL (J.)
 Secrétaire Mlle CHAINTREUIL (G.)

Conservateur, chargé de la direction M. le Docteur HAHN (A.)
 Conservateur Mlle GOICHON (A.)
 Bibliothécaires } Mlles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.),
 LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552215_0063

A MON MARI

A MA FAMILLE

A LA MÉMOIRE DU DOCTEUR JACQUES OUDOT

Chirurgien des Hôpitaux de Paris

Chevalier de la Légion d'Honneur

A NOTRE MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR P. MOULONGUET

Professeur de Clinique Chirurgicale à la Faculté de Médecine de Paris

Chirurgien des Hôpitaux de Paris

Membre de l'Académie Nationale de Médecine

Chevalier de la Légion d'Honneur

*Il nous a fait l'honneur de nous inspirer
le sujet de ce travail ; son grand savoir
et sa bienveillance coutumière nous ont
guidé dans sa réalisation.*

*Qu'il veuille bien trouver ici un faible
témoignage de notre reconnaissance.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR G. MÈNÉGAUX

Professeur de Clinique Chirurgicale à la Faculté de Médecine de Paris
Chirurgien des Hôpitaux de Paris
Officier de la Légion d'Honneur

En témoignage de gratitude pour l'accueil qu'il nous fit dans son Service et la sollicitude qu'il voulut bien nous témoigner.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR G. CORDIER

Professeur d'Anatomie à la Faculté de Médecine de Paris

Chirurgien des Hôpitaux de Paris

Officier de la Légion d'Honneur

*Il a bien voulu nous admettre au nombre
de ses élèves à la Faculté et dans son Ser-
vice hospitalier.*

*Nous aimerions qu'il puisse trouver ici
une modeste preuve de notre respectueux
attachement.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR R. COUVELAIRE

Professeur de Pathologie Chirurgicale
à la Faculté de Médecine de Paris
Chirurgien des Hôpitaux de Paris
Chevalier de la Légion d'Honneur

*En souvenir de l'accueil inoubliable fait
à une jeune Interne et de l'enseignement
qu'il voulut bien lui prodiguer.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR J.-C. RUDLER

Professeur à la Faculté de Médecine de Paris

Chirurgien des Hôpitaux de Paris

Directeur de la Clinique Chirurgicale Universitaire de Genève

*Qui nous reçut dans son Service comme
Externe, comme Anesthésiste, puis comme
Interne ; nous voudrions l'assurer de notre
reconnaissance et de notre attachement.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ L. LÉGER

Professeur Agrégé à la Faculté de Médecine de Paris
Chirurgien des Hôpitaux de Paris

*Externe dans son Service, il avait inspiré
notre vocation chirurgicale.*

*Interne, il fut et il restera notre premier
Maître.*

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

STAGE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR P. BROCCQ

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. QUÉNU

EXTERNAT :

MONSIEUR LE PROFESSEUR M. FÈVRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR H. MONDOR

MONSIEUR LE PROFESSEUR M. BARIÉTY

MONSIEUR LE PROFESSEUR E. CHABROL

MONSIEUR LE PROFESSEUR P. SOULIÉ

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ L. DIGONNET (*in memoriam*)

MONSIEUR LE DOCTEUR P. BOURGEOIS

INTERNAT :

MONSIEUR LE DOCTEUR J. BRAINE (*in memoriam*)

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ G. LAURENCE

MONSIEUR LE PROFESSEUR R. MONOD

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. BAUMAN

A MES MAITRES DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

MONSIEUR LE PROFESSEUR A. DELMAS

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ C. CABROL

A MES CONFÉRENCIERS D'INTERNAT

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ J. FAUREL

MONSIEUR LE DOCTEUR C. HAQUIN

AUX AUTRES MAÎTRES
QUI VOULURENT BIEN GUIDER
MA FORMATION CHIRURGICALE

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ J.-M. VERNE

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ J. BARCAT

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ A. GERMAIN

MONSIEUR LE DOCTEUR J. THOYER-ROZAT

MONSIEUR LE DOCTEUR J. LOYGUE

MONSIEUR LE DOCTEUR P. MONOD-BROCA

MONSIEUR LE DOCTEUR A. PROCHIANTZ

MONSIEUR LE DOCTEUR M. COURTOIS-SUFFIT

MONSIEUR LE DOCTEUR P. DÉTRIE

MONSIEUR LE DOCTEUR M. GARBAY

MONSIEUR LE DOCTEUR P. MASSE

MONSIEUR LE DOCTEUR J. NATALI

MONSIEUR LE DOCTEUR J. CHABROL

MONSIEUR LE DOCTEUR E. MAGDER

MONSIEUR LE DOCTEUR A. MOULONGUET

MONSIEUR LE DOCTEUR J.-P. PILLERON

MONSIEUR LE DOCTEUR MARTIN

MONSIEUR LE DOCTEUR H. GARNIER

MONSIEUR LE DOCTEUR J. ARNAVIELHE

MONSIEUR LE DOCTEUR M. GAHINET

A MES COLLÈGUES ET AMIS
DES HOPITAUX DE PARIS
ET DE LA RÉGION DE PARIS

Une femme jeune est hospitalisée dans un service de chirurgie pour une asthénie, une augmentation de volume de l'abdomen, un amaigrissement extrême, une aménorrhée. L'interrogatoire fait préciser une symptomatologie digestive, parfois déjà sanctionnée par une intervention chirurgicale, parfois réduite à des douleurs épigastriques et à des vomissements volontiers périodiques. La main abdominale, sous une paroi émaciée, mobilise une ou deux tumeurs hypogastriques dures, attirant ou déviant l'utérus, mais séparées de lui par un sillon.

L'intervention conduit à l'exérèse de deux masses annexielles monstrueuses, l'une plus que l'autre, de coloration blanc rosé, de consistance ferme, de surface lisse, légèrement bosselée. Que l'on pratique une castration bilatérale ou une hystérectomie, l'extériorisation ne comporte pas de difficulté tenant aux tumeurs elles-mêmes, qui, pédiculées sur le hile de l'ovaire, n'adhèrent ni au péritoine ni aux viscères.

L'histologiste confirme leur caractère bien encapsulé, conservant la forme générale de l'ovaire, et souligne la prédominance du stroma conjonctif entourant des cellules mucipares isolées ou en amas. Il conclut à une métastase d'un épithélioma digestif, le plus probablement gastrique.

Quelques semaines, quelques mois ou quelques années plus tard, des signes de généralisation néoplasique, des épanchements des séreuses, précèdent de peu la mort dans la cachexie.

Cette observation stéréotypée, répétée de multiples fois dans la littérature depuis 1846, est en général publiée sous le nom de « tumeur de Krukenberg », certains n'admettant cette dénomination qu'au vu d'une déformation spéciale des cellules mucipares dont une énorme vacuole centrale refoule excentriquement le noyau : les classiques cellules « en bague à cachet ».

Mlle G. GAUTHIER-VILLARS, dénombrant en 1927 les observations publiées, en groupait 365 ; LINARD, dix-sept années plus tard, en rassemblait 165 nouvelles. Des observations, accompagnées de revues partielles, sont publiées sporadiquement tant en France que dans la littérature de langue latine, germanique, anglo-saxonne et d'Europe centrale.

Dans la plupart de celles-ci, après un rappel historique et un exposé de l'auteur sur telle ou telle constatation anatomique ou clinique, on peut lire :

- une discussion nosologique ;
- la revue des théories pathogéniques et des arguments invoqués pour en préférer telle ou telle ;
- un résumé de la clinique et de l'évolution ;
- des déductions thérapeutiques ordinairement fort pessimistes.

Faut-il en déduire que tout a été observé, décrit, interprété, au sujet d'une affection singulière peu fréquente mais non exceptionnelle ? Le nombre même des travaux qu'elle a suscités, le désaccord de leurs conclusions, porteraient à croire le contraire. Et l'impulsion moderne donnée aux recherches sur le déterminisme et la généralisation du cancer, une meilleure interprétation des données de la clinique, les progrès de l'hormonologie, contribuent à donner aux métastases ovariennes, de plus en plus souvent signalées, un intérêt accru et un regain d'actualité.

Rapportant ici 11 observations recueillies dans le Service de notre Maître, le Professeur MOULONGUET, de 1933 à 1958, et une observation récente que nous devons à l'obligeance du Docteur DELATER, notre dessein est de souligner quelques aspects nouveaux de ces métastases ovariennes de cancers épithéliaux, tels que conduisent à les envisager une étude impartiale des faits et la lecture des récentes publications, surtout anglo-saxonnes.

OBSERVATIONS

Voici le résumé de nos observations :

OBSERVATION N° 1

Madame L... T..., âgée de quarante et un ans, n'était pas une inconnue du Docteur LOYGUE lorsqu'elle fut admise le 6 août 1957 à la salle Lejars, dans le Service de la Salpêtrière : quelques années auparavant, en effet, il avait été amené à opérer cette malade, alors âgée de trente-six ans, pour des troubles digestifs et avait pratiqué l'intervention dont voici le compte rendu :

Intervention le 20 janvier 1953 :

Médiane.

Enorme tumeur infiltrante de l'antré remontant haut sur la petite courbure. Il ne semble pas exister d'adénopathie importante. Pas de métastase hépatique.

Etant donnés l'âge de la malade et le siège de la tumeur, on pense qu'il est préférable de faire une gastrectomie totale. D'ailleurs, l'opération se présente dans de très bonnes conditions tant la malade est maigre.

Décollement colo-épiploïque. Section et fermeture habituelle du duodénum sur un écraseur. Décollement du mésogastre postérieur. Section de la queue du pancréas, des vaisseaux spléniques, puis de la coronaire stomacique exactement à son origine. Section de l'œsophage au-dessus du cardia. Anastomose œsophago-jéjunale termino-terminale en Y en trois plans à points séparés. Jéjuno-jéjunostomie en Y. Fermeture des différentes brèches. Drainage lombaire. Paroi acier.

Histologie : épithélioma gastrique à cellules indépendantes mucipares, à forme de linéite plastique. Ganglions envahis.

Malgré cette note pessimiste, les suites opératoires sont très favorables et quelques semaines plus tard la malade quitte le Service, munie d'un régime et de conseils diététiques qui lui permettent de mener une vie familiale et sociale normale : elle reprend 13 kg en six mois. Tout va bien pendant deux ans.

Mais au début de 1957, apparaissent une asthénie progressive, des épisodes diarrhéiques et surtout des vomissements : extrêmement abondants, répétés, devenant quotidiens, ils aboutissent progressivement à une dénutrition extraordinaire.

Lorsque la malade se présente à la Salpêtrière le 6 août 1957, c'est une femme déprimée au physique et au moral, exsangue, bien qu'il n'y ait eu ni hématomèse, ni mœlena, la numération globulaire est à 950.000 globules rouges chez une femme encore jeune, extraordinairement amaigrie, dyspnéique, incapable du moindre effort, même de la station debout, aménorrhéique depuis trois mois et vomissant dès les tentatives d'alimentation.

La palpation de l'abdomen montre dans la fosse iliaque droite une masse mobile, dure, qui paraît irrégulière et un peu sensible à la pression. Au toucher vaginal, le cul-de-sac droit et postérieur paraît comblé par une masse dure, relativement mobile et qui semble indépendante de l'utérus. Il ne faut pas moins de quatorze transfusions sanguines quotidiennes pour amener la malade à supporter une intervention chirurgicale. Celle-ci est effectuée le 23 août 1957.

Compte rendu opératoire (Docteur GARBAY) :

Médiane sous-ombilicale remontant à deux travers de doigt au-dessous de l'ombilic.

On découvre deux grosses masses ovariennes qui ont tout à fait l'aspect extérieur de métastases — et par contre aucune autre localisation néoplasique décelable ni sur le lobe droit du foie, qui est facilement palpable, ni sur le péritoine, ni au niveau des aires ganglionnaires.

L'exploration de l'hypocondre gauche et du lobe gauche du foie est impossible, étant donnée la barrière constituée par l'adhérence du côlon transverse à l'ancienne incision médiane sus-ombilicale.

On termine l'intervention en enlevant les deux masses ovariennes et en conservant le ligament rond de chaque côté et l'utérus qui est tout à fait intact.

Péritonisation au niveau des deux cornes utérines par deux fils de lin ; évacuation du léger liquide d'ascite limpide accumulé dans le Douglas. Paroi en quatre plans, plasto-fil et agrafes.

Pièce :

Des deux côtés, l'ovaire est représenté par une tumeur grossièrement ovoïde à surface bossuée, blanc rosé, le droit, le plus volumineux, pèse 780 g et mesure 17 cm dans son plus grand diamètre ; le gauche, 335 g et 11 cm.

Histologie : tumeur métastatique épithéliale avec ébauches glanduliformes et cellules de type mucoïde, origine digestive probable.

Suites opératoires :

Elles sont immédiatement très favorables ; la malade cesse de vomir dès le lendemain de l'intervention ; cicatrise sa paroi sans incident et quitte le Service le 7 septembre 1957, ayant repris une alimentation régulière, normalisé sa formule sanguine (G.R. = 4.350.000), récupéré activité et optimisme.

À notre demande, elle s'est présentée deux mois plus tard à la consultation, en parfaite santé apparente et sans signe de récurrence.

OBSERVATION N° 2

Madame D... a quarante-huit ans lorsque, le 15 novembre 1957, elle vient consulter le Docteur DELATER, pour un syndrome digestif de sténose pylorique : vomissements alimentaires de stase, douleurs épigastriques continues. Elle a perdu 15 kg en un an ; elle est asthénique et anorexique. L'anémie est modérée : 3.390.000.

On ne retrouve d'autre antécédent qu'une appendicectomie faite trois ans auparavant et quatre grossesses normales. Les troubles digestifs sont apparus depuis deux ans sous formes de crampes épigastriques calmées par les repas, et des radiographies gastro-duodénales ont fait au début porter le diagnostic d'ulcère : traité médicalement, celui-ci s'est manifesté à nouveau deux mois plus tard, puis tout est rentré dans l'ordre jusqu'en janvier 1957 où sont réapparues des douleurs épigastriques violentes à type de brûlure, en même temps que s'aggravait l'asthénie, contemporaine des épisodes digestifs.

Une gastroscopie est effectuée en janvier 1957 par le Docteur MOUTIER : « Introduction facile du tube, mais arrêt prolongé au cardia par suite d'un spasme violent renforcé par l'œdème généralisé gonflant et enraidissant les plis en général et ceux de la région sous-cardiale en particulier. Il existe une gastrite ulcéreuse généralisée extrêmement importante formée d'éléments érosifs superficiels à fond arrondi ou ovale, souvent étirés à la faveur des sillons. L'antra, comme cela se voit souvent, est indemne de lésion. On peut en compter peut-être une centaine sur l'ensemble du fondus.

Tout est copieusement recouvert de mucus extrêmement visqueux. Le liquide, de deux cuillerées à soupe environ, est légèrement verdâtre. Il n'y a pas de fragilité et rien ne saigne.

Le traitement médical de l'ulcère est continué, mais au mois de septembre on voit apparaître des vomissements d'abord quotidiens puis tous les deux ou trois jours ; l'asthénie s'accroît ; l'anorexie devient totale ; l'amaigrissement progresse rapidement.

La malade, antérieurement bien réglée : cycle de vingt-cinq jours, durée de deux à trois jours, présente des irrégularités menstruelles : métrorragies en mai, puis espacement irrégulier des règles qui se reproduisent tous les deux ou trois mois, restant peu abondantes.

Nouveaux clichés gastriques en novembre 1957, où apparaît un aspect d'infiltration de la région antrale, tandis que s'objective le retard de l'évacuation gastrique.

L'examen ne montre pas de tumeur épigastrique palpable. Par contre, au toucher, les deux culs-de-sac paraissent comblés et empâtés, sans que l'on puisse nettement délimiter de masse annexielle. L'utérus est petit et antéversé ; le col examiné au spéculum est sain.

Le diagnostic de tumeur de Krukenberg étant cliniquement évoqué, le Docteur DELATER intervient le 15 novembre 1957, par une large médiane sus et sous-ombilicale.

Compte rendu opératoire :

Volumineux néoplasme gastrique étendu à toute une région antrale. Gros ganglion sous-pylorique. Adénopathie coronaire stomacique remontant jusqu'à l'ori-

gine de l'artère. Pas de métastase hépatique. Quelques minimes taches de bougie sur l'épiploon et le côlon transverse, sans que macroscopiquement on puisse affirmer un envahissement. Dans le pelvis : deux gros ovaires indurés qui paraissent très suspects d'envahissement néoplasique.

On pratique une gastrectomie très large : décollement colo-épiplœique : libération et fermeture du duodénum. Ligature de la coronaire stomachique à son origine. Gastrectomie des 8/10^e avec gouttière débutant au niveau de la terminaison œsophagienne. Anastomose de la première anse jéjunale à la partie restante de la grosse tubérosité. On a ainsi enlevé en bloc l'estomac, le grand épiploon, les ganglions des chaînes sous-pylorique et coronaire stomachique.

On termine l'intervention par une castration bilatérale. Fermeture : nylercé sans drainage.

Les suites opératoires immédiates sont assez favorables : le transit se rétablit le cinquième jour, l'alimentation est reprise normalement et la malade quitte la clinique en bon état. Malheureusement, au mois de mars 1958, la malade est hospitalisée dans le Service du Docteur SARADIN, à l'hôpital de Versailles, avec des signes de généralisation néoplasique et un état de cachexie avancé.

Histologie (Docteur FEYEL) :

1° Epithélioma gastrique ulcéré en surface et constitué par des formations atypiques trabéculaires ou même macrocellulaires qui infiltrent toute l'épaisseur de la paroi dont les tuniques sont détruites et remplacées par un tissu de stroma réaction fibreux. Les cellules néoplasiques sont petites avec des noyaux assez réguliers. Les mitoses sont rares.

2° On a examiné trois ganglions coronaires stomachiques et un ganglion sous-pylorique. Ils sont tous particulièrement envahis. Il en est de même du fragment épiplœique soumis à l'examen.

3° Les deux ovaires contiennent d'importants nodules de métastases néoplasiques et présentent en outre une infiltration néoplasique diffuse. Il s'agit de métastase néoplasique de l'épithélioma gastrique.

En résumé, troubles digestifs évoluant depuis deux ans sous le masque des crises périodiques avec un diagnostic radiologique et gastroscopique d'ulcère. Signes gynécologiques apparus depuis cinq mois. Cancer gastrique généralisé avec métastase ovarienne bilatérale chez une femme de quarante-huit ans. Intervention simultanée sur les deux lésions, suivie d'une rémission de trois mois.

OBSERVATION N° 3

Mlle T... a vingt-huit ans. C'est une robuste fille de campagne, aux membres massifs, à la poitrine et à la croupe généreuses et aux joues d'un intense vermillon naturel. Cette fille est d'une grande activité, d'autant qu'à son labeur diurne

de bonne à tout faire, elle ajoute une activité nocturne importante, étant, comme il se révélera plus tard, la maîtresse du chef d'une bande de gangsters.

Vers la fin d'août 1948, cette jeune femme qui est mère de deux enfants naturels, accuse une certaine fatigabilité au cours de son travail ; en même temps ses patrons remarquent avec inquiétude que l'abdomen de leur servante prend des proportions insolites. Renseignement pris, il ne s'agit pas d'une nouvelle grossesse. À l'examen, on trouve une masse annexielle unique, très volumineuse (une tête d'adulte), mobile, indolente, et on pose le diagnostic de kyste de l'ovaire, en croyant pouvoir rattacher le fléchissement récent de l'état général à cette étiologie.

Mlle T... est hospitalisée à Tenon et, les examens pré-opératoires étant normaux, elle est opérée le 2 septembre 1948.

Compte rendu opératoire :

« Médiane sous-ombilicale.

Très volumineux kyste multiloculaire de l'ovaire droit à contenu goudron (volume d'une tête). Les annexes gauches sont normales, de même que l'utérus. Résection des annexes droites.

Fermeture en trois plans sans drainage. »

Les suites opératoires immédiates sont normales.

L'examen histologique (Mlle GASNE, puis Professeur MOULONGUET) découvre qu'il s'agit d'une tumeur de Krukenberg, avec cellules en chaton bourrées de mucus caractéristiques.

Reprenant l'histoire de cette jeune domestique, on est frappé, malgré son âge, par une anorexie d'apparition récente et par le pâlissement également récent du vermillon de son teint. Aussi demande-t-on, sans autre notion directrice, des cli-chés d'estomac qui révèlent un gros cancer gastrique.

Compte rendu opératoire (13 octobre 1948) :

« Ce cancer de l'estomac est inopérable. Tout le mésogastre postérieur est envahi et cuirasse la région aortique. On se contente de cette simple exploration. Fermeture en trois plans. »

Décès dans la cachexie après quelques semaines.

Voici donc une femme jeune porteuse d'un cancer gastrique méconnu et d'une métastase macroscopiquement atypique par son unilatéralité au moins apparente et son aspect kystique. Le cancer est largement étendu dans la région coéliqua.

OBSERVATION N° 4

Mme L..., par contre, est ménopausée sans accident depuis vingt années lorsqu'elle entre dans le Service du Docteur CATTAN, le 30 novembre 1950, à l'âge de soixante-six ans. Parmi les troubles qui l'amènent, le plus manifeste est une augmentation de volume de l'abdomen.

Le 4 juin de la même année, cette mère de deux enfants (quarante-six et trente-quatre ans), sans antécédent pathologique notable, a vu survenir une métrorragie. Elle se sentait fatiguée, nerveuse, insomniaque, et l'augmentation de volume de l'abdomen était déjà notable.

Au mois de septembre, devant la persistance de l'asthénie, une anorexie tenace, des douleurs lombaires, on demande des clichés de l'estomac et des os du bassin : ces deux explorations restent négatives.

En novembre, l'amaigrissement a atteint 3 kg ; les métrorragies ne se sont pas reproduites ; la palpation découvre une grosse masse abdominale à convexité supérieure n'atteignant pas l'ombilic et de consistance ferme. À côté de cette masse, des deux côtés, on en perçoit deux autres qui ne semblent pas en rapport direct avec la première. La ponction retire du liquide séro-fibrineux et jaunâtre non hémorragique. Le foie et la rate ne sont pas perçus.

L'utérus paraît attiré vers le haut ; le fond du cul-de-sac latéral droit est perçu à bout de doigt ; le doigtier revient légèrement souillé de sang.

Le reste de l'examen ne montre qu'une matité avec silence respiratoire de la base gauche. L'examen du liquide d'ascite le montre albumineux (33 g %₀₀), renfermant de nombreux lymphocytes, 15 % de polynucléaires, d'assez nombreuses cellules endothéliales, quelques placards, pas de cellules anormales.

Après évacuation de l'ascite, on précise mieux les caractères des masses abdominales : l'une très importante, dure, bosselée, dans la fosse iliaque gauche, de situation nettement abdominale ; l'autre à droite, peu au-dessus de la région inguinale, mobilisable avec l'utérus.

Le diagnostic évoqué est celui de cancer de l'ovaire, avec ascite.

Compte rendu opératoire (28 décembre 1950) :

« À l'ouverture, cette tumeur est mobile, extériorisable en libérant quelques petites adhérences, mais il existe une tumeur presque aussi grosse à droite, qui est enlevée de la même façon, sans hystérectomie. Le diagnostic de tumeur de Krukenberg est alors évident.

On cherche le cancer primitif : il est sur le côlon descendant : c'est un squirrhe. Il existe un cancer secondaire du foie. L'occlusion ne s'étant pas manifestée, on décide de ne pas faire la colostomie. »

Les suites, favorables les premiers jours, ont fait rapidement place à une aggravation et la malade meurt assez brusquement le 4 janvier.

Chez cette femme âgée, les manifestations gynécologiques, tumeurs ovariennes avec ascite et métrorragies, ont révélé un cancer digestif, colique, méconnu. Malheureusement, l'utérus n'a pu être examiné.

L'histologie des ovaires a révélé « un épithélioma cylindrique végétant dont le type est très voisin de celui des épithéliomas typiques du côlon. Mais il n'y a pas de cellules en chaton de bague et le mucicarmin est négatif ».

OBSERVATION N° 5

C'est encore une femme de soixante ans, Mme P..., qui consulte en septembre 1949 pour une asthénie persistante qui l'inquiète, et une augmentation de volume de l'abdomen.

Bien réglée depuis l'âge de quatorze ans et demi, mère d'un enfant de quarante-sept ans, ménopausée à cinquante-deux ans de façon totale après quelques irrégularités menstruelles échelonnées sur l'année 1941 — et sans troubles —, Mme P... se plaint de pesanteurs abdominales, d'une petite incontinence d'urine à la toux et à l'effort, d'une grande fatigue et constate que son ventre grossit. Son médecin lui assure qu'elle est porteuse d'un fibrome ; le 24 novembre, elle subit une urographie qui ne montre qu'une légère déviation de l'uretère droit.

A cette époque, elle consulte dans le Service où l'on constate l'existence d'une volumineuse tuméfaction abdominale paraissant kystique, plutôt du flanc droit, mais occupant tout l'abdomen et remontant jusqu'à l'épigastre. La malade est hospitalisée en vue de l'intervention.

Compte rendu opératoire (26 novembre 1949) :

On tombe sur un kyste de l'ovaire droit, volumineux, contenant des parties solides suspectes. Le kyste est légèrement adhérent à l'épiploon.

Les annexes gauches sont normales. Ablation des annexes droites.

Pièce :

Kyste ovarien multiloculaire, très volumineux, contenant environ 10 litres. Il renferme plusieurs lobes pleins sans aucune lumière kystique. Certains kystes ont une paroi mince banale, mais d'autres ont une paroi épaisse qui a la même couleur rose gris que les parties solides. Ce sont ces aspects intermédiaires qui attirent la suspicion.

Histologie :

Il s'agit d'un épithélioma métastatique du type Krukenberg : nombreuses cellules en chaton de bague ; mucicarmin positif.

Cependant, la recherche du néoplasme primitif reste vaine : les radiographies de l'estomac et du côlon ne montrent pas d'anomalie ; le gastroscopie ne pouvant progresser au delà de 30 cm des arcades dentaires, on demande un transit œsophagien baryté qui est normal. La malade quitte le Service convalescente. Elle est revue trois mois plus tard, en bonne santé apparente.

Et c'est soudainement, un an plus tard, le 9 décembre 1950, qu'elle est hospitalisée d'urgence pour une occlusion à symptomatologie haute (aéroléie, défaut d'imprégnation cœcale au lavement baryté).

Compte rendu opératoire (10 décembre 1950 — Docteur LEGRAVERAND) :

Dilatation des anses iléales. Côlon flasque et vide. On sent une masse néoplasique dans la région cœcale.

Anastomose iléo-transverse latéro-latérale en deux plans.

Les suites s'avèrent difficiles ; le transit se rétablit difficilement puis s'interrompt de nouveau et, le 8 janvier 1951, on se décide à réintervenir pour un tableau de subocclusion chronique :

Compte rendu opératoire :

« On découvre dès l'incision des anses grêles dilatées. Il s'agit d'un volvulus du grêle sur adhérences pariétales. Libération. Fermeture aux crins. »

Le transit se rétablit cette fois aisément, mais dans les semaines qui suivent on voit apparaître une torpeur entrecoupée de bouffées délirantes et hostiles : le diagnostic est fait de métastase cérébrale et la malade quitte l'hôpital pour décéder chez elle quelques jours plus tard.

Chez cette femme âgée, une tumeur ovarienne unilatérale et d'aspect kystique s'est avérée revêtir dans ses parties solides l'aspect typique de la tumeur de Krukenberg (cellules en chaton de bague et mucicarmin positif). Le cancer primitif méconnu de la région cæcale s'est révélé un an plus tard, au-dessus des ressources chirurgicales, et la mort est survenue moins de trois mois après cette révélation.

OBSERVATION N° 6

Mlle M... S... est une célibataire de cinquante-sept ans, qui depuis trente ans n'obtient l'exonération quotidienne de son tube digestif que par des artifices les plus variés employés avec méthode et persévérance par alternances régulières : lavements, suppositoires de glycérine, et tous les laxatifs actuellement commercialisés.

Elle se présente toutefois à la consultation le 16 mars 1943 pour des douleurs hypogastriques se répétant depuis un mois, accompagnées de signes de cystite : envies impérieuses, pollakiurie — douleurs aggravées depuis une quinzaine au point de réclamer le décubitus et la glace.

À l'examen : l'abdomen est météorisé et sensible. On perçoit une masse latéro-utérine droite complètement bloquée dans le cul-de-sac, rénitente et tendue, séparée de l'utérus par un sillon. À gauche, une masse plus haut située, donnant le contact lombaire, n'est pas accessible au doigt vaginal. Diagnostic présumé : kyste ovarien.

Compte rendu opératoire (22 mars 1953) :

Médiane sous-ombilicale. Une masse mobile facile à extérioriser, siégeant du côté gauche, est enlevée sans difficulté. L'autre masse ovarienne est bloquée, polykystique ; quelques cavités superficielles à paroi mince se rompent lors des manœuvres d'extériorisation, laissant échapper un liquide séreux. Section des pédicules, puis décollement au doigt des adhérences du kyste de l'ovaire droit au feuillet postérieur du ligament large et au tissu cellulaire endoligamentaire.

L'utérus est fibromateux, petit. Redoutant une dégénérescence maligne des kystes, on fait une hystérectomie totale. Surjet recto-vésical après réparation du ligament large droit. Paroi aux crins.

Pièce :

Tumeur kystique aréolaire à contenu puriforme par endroits. Aspect macroscopiquement suspect de dégénérescence.

Histologie :

Epithélioma cylindrique indifférencié (pas de mucus).

Jusqu'en juillet, l'état de la malade paraît satisfaisant ; le cours normal de ses habitudes intestinales ne paraît pas avoir été modifié par l'intervention.

Mais, dans la deuxième quinzaine de juillet, apparaissent des douleurs abdominales de la fosse iliaque gauche, puis des vomissements bilieux, et enfin, alternant avec des crises de diarrhée, ces troubles se répètent jusqu'au 28 août, date où l'arrêt des gaz est confirmé depuis vingt-quatre heures.

La clinique et la radio permettent de conclure à une obstruction colique basse et, devant l'échec du traitement médical, on fait le 1^{er} septembre une cœcostomie, puis, celle-ci fonctionnant de façon insuffisante, un anus transverse le 6 septembre (Docteur VERNE : la distension des anses ne permet pas de se livrer à une exploration).

Ce n'est que le 20 octobre 1943 que la préparation de la malade permet d'intervenir (Docteur VERNE) pour un cancer sténosant de l'angle colique gauche.

Compte rendu opératoire :

Décollement de l'angle splénique et du côlon descendant. Résection étendue en amont, moins en aval. Fermeture des deux bouts coliques ; anastomose latéro-latérale. Suture du décollement péritonéal sur septoplix, mèche et drain. L'anastomose est entourée d'une lame de caoutchouc à gauche, d'une mèche à droite.

Quelques crins perdus. Le reste est suturé en un plan. Un gros drain dans l'anse afférente de l'anus transverse.

Pièce :

Petit squirrhe. Nombreux petits ganglions.

Histologie :

Epithélioma cylindrique infiltrant toute la paroi.

Les suites immédiates sont favorables et la malade quitte le Service où elle doit revenir pour subir la fermeture de la colostomie iliaque. Elle est alors perdue de vue, ce qui fait craindre une évolution défavorable assez rapide.

Conclusion : métastase ovarienne bilatérale mais d'aspect kystique, histologiquement indifférenciée précédant d'un an la révélation d'un cancer de l'angle gauche méconnu chez une constipée habituelle.

OBSERVATION N° 7

Mme B... est âgée de cinquante-quatre ans, mère d'un enfant de vingt ans ; toujours bien réglée, elle est ménopausée depuis deux ans lorsqu'elle vient consulter pour une asthénie, bien compréhensible chez une femme qui a maigri de 30 kg en un an et qui a vu en trois mois son ventre grossir jusqu'à des dimensions énormes, entraînant la gêne des mouvements, un œdème des membres inférieurs, de l'essoufflement.

Et l'examen de cette femme, d'allure encore robuste, dont le teint jadis coloré a à peine pâli, donne tout de suite une impression péjorative quand, découvrant un énorme abdomen étalé, mat à la percussion et indéniablement distendu par l'ascite, on tombe sur une tumeur ombilicale ulcérée et de toute évidence maligne.

A la palpation, on croit percevoir des masses dures intra-abdominales que ne retrouve pas le toucher vaginal atteignant à bout de doigt un col ascensionné ; les culs-de-sac sont distendus par l'ascite.

L'examen pleuro-pulmonaire reste négatif. L'interrogatoire fait préciser des troubles digestifs, non pas tant une anorexie récemment accrue, des vomissements bilieux intermittents, qu'une constipation opiniâtre contemporaine du début de la maladie avec des débâcles gazeuses douloureuses évoquant un obstacle intestinal.

C'est dans un but uniquement diagnostique et pour pouvoir orienter une éventuelle radiothérapie que l'on propose une intervention :

Compte rendu opératoire (20 avril 1942) :

Laparotomie exploratrice.

Ascite libre. Les anses grêles sont modérément distendues, agglutinées ; le pelvis est rempli par deux cancers ovariens adhérents. Un gros cancer ombilical fusionne la paroi et le transverse. On prélève un fragment d'une localisation péritonéale. Paroi en trois plans aux crins.

Histologie :

Epithélioma colloïde d'origine colique vraisemblable.

Conclusion : cancer généralisé sans doute à point de départ colique avec métastase ovarienne et péritonéale.

OBSERVATION N° 8

C'est essentiellement de douleurs hypogastriques que se plaint Mme T..., âgée de cinquante-deux ans, sans enfant, ménopausée il y a trois ans et toujours bien réglée jusque-là. Cette malade est sans passé pathologique lorsque apparaissent, six ou huit mois avant la consultation, ces douleurs du bas-ventre, évoluant par paroxysmes aigus sur un fond permanent, d'abord sourd, puis de plus en plus intense. Ces paroxysmes peuvent être spontanés, mais les traumatismes, les efforts

de la miction ou de la défécation, les déclenchent. La température est décalée au-dessus de la normale : 37°5 à 38°.

Au toucher vaginal, le col paraît attiré et fixé vers la gauche. Les culs-de-sac droit et postérieur sont comblés par de gros nodules dont la palpation est douloureuse. On retrouve un de ces nodules sur la paroi vaginale postérieure. Le palper abdominal montre une tumeur sus-pubienne qui fait corps avec l'utérus : les mouvements qu'on lui imprime sont transmis au col.

Les examens pulmonaires et cardiaques sont normaux. La veille de l'intervention, la malade faite une petite hémorragie.

Compte rendu opératoire (21 août 1939) :

Médiane sous-ombilicale.

Il s'agit d'une tumeur ovarienne bilatérale. La tumeur droite est partiellement kystique et se rompt dès l'abord. Elle est placée devant l'utérus et à gauche, l'utérus ayant tourné sur son axe dans le sens des aiguilles d'une montre.

La tumeur gauche est postérieure, blanche et dure. L'utérus est mou, quasi normal.

Hystérectomie subtotal. Péritonisation du pelvis. Drain dans le Douglas. Paroi aux crins perdus.

(Pensant à l'éventualité d'une tumeur de Krukenberg, on a vérifié au palper l'intégrité de l'estomac et du côlon.)

Pièce :

La tumeur gauche paraît un fibrome ovarien. La tumeur droite est réniforme avec des cloisons radiées, un centre légèrement ecchymotique.

Histologie :

A gauche, épithélioma cylindrique mucipare dans un stroma fibreux.

A droite, épithélioma atypique sans mucus. Tumeur de Krukenberg.

Les suites opératoires sont sans histoire. Mais la malade reste constipée, les troubles digestifs évoquent la possibilité d'un cancer colique droit lorsqu'elle est perdue de vue.

Conclusion : tumeur de Krukenberg révélatrice d'un cancer latent, probablement colique. Nous retiendrons l'existence de la métrorragie et la consistance de l'utérus assez différent du type sénile, chez une femme ménopausée depuis trois ans.

OBSERVATION N° 9

Cette demoiselle de trente ans, sans antécédent pathologique notable, raconte une histoire de troubles digestifs assez banaux (ballonnements post-prandiaux, flatulences), traités médicalement depuis deux ans. Mais c'est pour une augmentation de volume de l'abdomen, contrastant avec un amaigrissement de 8 kg, que la malade se décide à consulter le Professeur MOULONGUET.

Habituellement bien réglée, elle accuse en outre depuis quelques mois des métrorragies peu abondantes, irrégulières.

Elle est hospitalisée vers le 20 août 1935, et l'ascite est ponctionnée, ramenant un liquide séreux et permettant de palper plus aisément une grosse masse pelvienne.

Compte rendu opératoire (23 août 1935) :

On évacue l'ascite qui s'est reproduite.

Deux masses ovariennes solides évoquent des tumeurs de Krukenberg, avec de petits kystes, mais à la coupe un tissu rosé.

Annexectomie bilatérale ; l'enfouissement des cornes permet de noter un épaississement du péritoine. Il existe un noyau cancéreux dans le cul-de-sac vésico-utérin. Le grand épiploon paraît épais, peut-être infiltré. On tente d'explorer l'estomac, ce qui s'avère difficile car il ne se laisse pas attirer : il y a peut-être une induration de la région pylorique ; l'estomac paraît dilaté. Son exploration n'est pas satisfaisante.

Paroi en trois plans aux crins perdus. Drain dans le Douglas.

Cette exploration est poursuivie ultérieurement par la radiographie qui montre un cancer gastrique étendu occupant la région fundique.

Un mois et demi plus tard, la malade revient en consultation ; sur les radios le cancer s'est étendu. Une gastroscopie au début du mois de novembre montre au niveau de la grosse tubérosité de gros bourgeons épais et rouges ; la région pylorique, par contre, est saine.

Le 11 novembre 1935 : laparotomie ; ascite assez abondante. Il paraît y avoir de la péritonite cancéreuse sur l'épiploon gastro-colique et le péritoine gastrique. De plus, de gros ganglions coronaires et un aspect de péritonite glacée sur la région œsophago-gastrique. On renonce à toute exérèse. Crins perdus.

Deux mois plus tard, apparaissent des signes de généralisation, pleurésie, dyspnée, tandis que s'aggravent les troubles digestifs et de l'état général.

Conclusion : cancer de la partie haute de l'estomac révélé tardivement par une généralisation néoplasique avec métastases ovariennes. Métrorragies contemporaines de la lésion ovarienne.

OBSERVATION N° 10

Mme R..., cinquante-deux ans, voit son ventre augmenter de volume progressivement, mais ne s'inquiète que lorsque la fatigue l'oblige à interrompre son travail.

On la voit alors, porteuse d'une ascite libre abondante, sous laquelle on perçoit du côté gauche une masse dure qui donne un signe du glaçon. Celle-ci est retrouvée par le doigt vaginal ; elle paraît très volumineuse et nettement séparée de l'utérus.

Compte rendu opératoire (20 novembre) :

« Laparotomie. Evacuation de l'ascite. Il existe deux masses assez régulières, lisses, non adhérentes. Elles ressemblent à des fibromes, quoique un peu moins blanches. En certains points, ces tumeurs sont kystiques.

La gauche est bien mobile ; c'est elle que l'on percevait cliniquement. La droite est enclavée dans le pelvis. Ablation facile après ligature des pédicules. L'utérus est laissé en place. Péritonisation des deux ligaments larges. Fermeture sur drain. »

Histologie :

Éléments épithéliaux typiques, habituellement isolés ; quelques-uns groupés en chaîne, évoquant des fragments d'épithélium cylindrique. Sur le mucicarmin, une cellule reste en rouge.

Liquide d'ascite :

40,70 g $\%$. Il ne renferme que quelques rares éléments cellulaires : quelques cellules épithéliales normales et des lymphocytes. Pas d'hématies, ni de leucocytes.

Les suites immédiates sont satisfaisantes, mais on ne laisse pas partir la malade sans une recherche minutieuse clinique et radiologique d'un épithélioma digestif : estomac, côlon. Aucun signe ne permet de conclure à son existence. La malade quitte le Service.

Toutefois, il paraît hasardeux de conclure à une tumeur ovarienne primitive, car cinq mois plus tard on a des nouvelles de la malade qui, cachectique, est alitée avec des phénomènes respiratoires importants : toux, dyspnée. Il existe une pleurésie de la base gauche à liquide clair. La malade décède quelques jours plus tard ; l'autopsie est refusée.

OBSERVATION N° 11

Mme M..., soixante et un ans ; est hospitalisée le 10 juillet 1950 pour une occlusion basse par obstruction avec ballonnement, péristaltisme, arrêt des matières et des gaz ; c'est la troisième fois, dit-elle, que survient un accident de ce genre, mais ordinairement le transit se rétablissait spontanément. Pas de cicatrice abdominale, pas de hernie. Devant l'échec de la thérapeutique médicale, on se décide à intervenir :

Compte rendu opératoire (11 juillet 1950) :

Incision para-ombilicale droite.

Anus transverse sur baguette.

Une mèche iodoformée.

Pas de suture.

L'intestin ayant pu être préparé et l'état de la malade étant satisfaisant, on intervient sur la lésion causale, le 31 juillet.

Compte rendu opératoire (Docteur DUROSELLE) :

Incision para-rectale gauche.

La lésion, sous l'aspect d'une virole très serrée, siège à quelques centimètres au-dessus de la jonction recto-sigmoïdienne.

Pas de ganglion perceptible dans le méso.

Section des vaisseaux du méso. Anastomose en trois plans bord à bord au surjet.

Rétro-péritonisation vessie-sigmoïde en avant et latéralement. Elle est complétée par deux lames de caoutchouc protégeant l'anastomose.

Fermeture en trois plans au nylon. Agrafes.

Histologie :

Epithélioma cylindrique sous-muqueux du sigmoïde, envahissant toute l'épaisseur de la paroi.

L'opérée quitte le Service en bon état et revient deux mois et demi plus tard pour subir la fermeture de sa colostomie. Celle-ci est effectuée sans incident le 16 octobre 1950 : les suites opératoires sont normales et la malade part en convalescence.

Nous ne la revoyons qu'une année plus tard, en janvier 1952, ramenée à la consultation par des métrorragies : celles-ci sont apparues quinze jours auparavant, irrégulières, peu abondantes ; elles sont faites de sang rouge sans caillots et s'accompagnent de quelques phénomènes douloureux.

L'examen révèle l'existence d'une masse occupant la moitié droite de l'abdomen, perçue par le toucher vaginal et paraissant faire corps avec l'utérus dont le col est haut situé et dont le corps est difficilement apprécié. La malade est à nouveau hospitalisée et, les examens biologiques (urée, formule sanguine, protidémie) étant normaux, on intervient le 7 février 1952 :

Compte rendu opératoire (Professeur MOULONGUET) :

Ouverture difficile de l'abdomen du fait des adhérences des anses au péritoine pariétal. On finit par créer une brèche d'où s'écoule un liquide ascitique.

La tumeur est constituée par une masse polykystique partiellement solide, partiellement liquide. Elle est adhérente en arrière et à droite. On se rend compte, par l'exploration du petit bassin, que c'est une tumeur de l'ovaire droit. Ligature des pédicules anatomiques des annexes droites, puis extériorisation de la tumeur en déchirant les adhérences qu'elle avait contractées avec le ligament large droit. Hémostase.

On se reporte sur l'ovaire gauche qui n'est pas augmenté de volume, mais qui est dur et très probablement cancéreux. Il adhère fortement à la paroi pelvienne. On commence à le dégager, puis on se rend compte qu'il vaut mieux faire l'hystérectomie parce que l'utérus est gros et très probablement cancéreux lui aussi.

Hystérectomie subtotale. Péritonisation du côté droit ; une zone cruentée au voisinage de l'uretère peut difficilement être asséchée. On met une éponge de thrombase. Il existe un nodule cancéreux sur le péritoine vésical.

Paroi au fil métallique.

Pièce :

Tumeur ovarienne dégénérée, partiellement kystique. Cavité utérine augmentée.

Histologie :

Ovaire gauche : épithélioma végétante : possibilité de dégénérescence d'une tumeur végétante.

Tumeur ovarienne droite : épithélioma cylindrique.

Utérus : muqueuse atrophiee sans dégénérescence. Il n'est pas possible d'affirmer qu'il s'agit d'une métastase colique ou d'un cancer primitif de l'ovaire ; toutefois, le mucicarmin négatif dans les cellules colore des flaques de mucus dans les acini.

Un doute subsistant sur la nature de la tumeur, on décide de tenter la radiothérapie qui est commencée en mars 1952.

La malade est revue le 6 mars 1953 : l'état général est assez bon, mais elle se plaint de crises de subocclusion et la palpation fait percevoir des masses vraisemblablement néoplasiques dans l'abdomen. L'évolution paraît devoir être défavorable dans un délai plus ou moins proche.

Conclusion : cancer du côlon, puis cancer ovarien que nous considérons volontiers, tout au moins pour la tumeur droite, comme métastatique, étant donné d'une part sa survenue un an après l'ablation du cancer primitif, alors qu'il existait déjà des métastases péritonéales ; d'autre part, la présence de mucus dans les acini, et enfin cliniquement l'existence des métrorragies qui ne sont pas un trait habituel des tumeurs végétantes dégénérées — nous paraissent plaider en faveur de cette hypothèse.

OBSERVATION N° 12

Mme C..., âgée de quarante-six ans, est amenée d'urgence le 11 décembre 1933 pour une douleur épigastrique extrêmement intense, irradiant vers les épaules, coupant la respiration, accompagnée de vomissements noirâtres. La température est à 39°, le pouls rapide, le facies pâle, anxieux. L'interrogatoire apporte la notion de crises douloureuses post-prandiales tardives (trois à quatre heures), accompagnées de vomissements qui les soulagent. Ces douleurs ont présenté trois accès paroxystiques de plusieurs jours, échelonnées sur trois mois ; le dernier s'est terminé par une hématomèse de sang rouge.

Le diagnostic évoqué est donc celui de perforation d'un ulcère gastrique. Toutefois, l'absence de contracture et de pneumopéritoine autorise une temporisation sous traitement médical et la sédation est rapide.

Le 5 décembre, les radiographies montrent une image d'ulcère perforé bouché siégeant à l'union des portions verticale et horizontale de la petite courbure. Sur certains clichés, les images de niche extériorisée, assez large et rigide, pourraient évoquer le cancer.

Intervention le 11 décembre :

Il s'agit d'un ulcère perforé bouché, accolé au foie et au pancréas.

Section du duodénum qui est fermé en trois plans. On ouvre ensuite la face antérieure de l'estomac, ouverture large qui permet d'explorer la lésion. On constate que le fond lui-même de l'ulcère est décollable : il n'est pas formé par le foie qui remonte, ni par le pancréas, mais par un épaississement du petit épiploon.

Fixation du mésocôlon transverse, puis de l'anse jéjunale ; ouverture de la tranche gastrique et du jéjunum. Anastomose type Polya fixée sous le mésocôlon.

Un drain. Paroi en trois plans.

Pièce :

Ulcère paraissant bénin, largement perforé.

Histologie :

Ulcus sans signe de dégénérescence.

Les suites opératoires sont excellentes, mise à part une petite hémorragie gastrique de sang rouge, le troisième jour, qui cède aux lavages d'estomac.

Et ce n'est qu'en 1953 : vingt ans après ! que la malade revient, accusant une reprise des symptômes digestifs et des troubles de l'état général. Un amaigrissement récent (4 à 5 kg en deux mois) évolue parallèlement à une anorexie, entretenue par des douleurs épigastriques qui apparaissent dès le début du repas, irradiant dans le dos, douleurs d'intensité assez brève (quelques minutes).

L'examen constate l'existence d'une éventration de la médiane sus-ombilicale ; elle est volumineuse mais réductible ; sous la peau, on devine les mouvements de reptation des anses intestinales ; par contre, au palper, on perçoit de nombreuses nodosités dures et irrégulières, sans connexion avec la paroi, douloureuses, ainsi que la partie basse de l'orifice pariétal. Il existe une anémie modérée (3.170.000 globules rouges) ; les protides sont à 64 g %.

L'interrogatoire apprend que cette éventration est apparue de longue date, n'entraînant qu'une gêne minime. Par contre, les douleurs, l'amaigrissement, les nodosités dures sont d'apparition récente. L'ensemble donne l'impression d'une dissémination métastatique dont on ne trouve pas l'origine (les radios digestives ne montrent rien d'anormal).

Intervention le 17 janvier 1953 :

Compte rendu opératoire :

Incision première du péritoine. Il s'agit, comme on le pensait, de greffes épiploïques. On libère assez aisément quelques adhérences, ce qui permet d'explorer l'estomac et l'anastomose sans trouver de cancer primitif.

Mais il y a partout des greffes cancéreuses sur le péritoine. Au doigt, on sent une induration des annexes. On prolonge l'incision en sous-ombilicale pour faire une castration rendue assez difficile par les deux ovaires, assez adhérents et les tissus très friables.

Abandonnant les métastases péritonéales, on termine en faisant la cure de l'éventration par rabattement d'un lambeau aponévrotique prélevé sur le feuillet antérieur de la gaine des deux droits. Fermeture sans drainage.

Suites opératoires immédiates : bonnes.

Histologie :

- 1° Biopsie de péritoine : épithélioma cylindrique.
- 2° Ovaires : épithélioma cylindrique infiltré sous forme de petits amas, de cellules isolées et de formations pseudo-glandulaires dans les tissus fibreux ovariens. Le mucicarmin colore quelques gouttelettes de mucus.

Conclusion : cancer cylindrique des deux ovaires, mucu-sécrétant, révélé vingt ans après gastrectomie, au stade de généralisation. Toutefois, on pourrait discuter une coïncidence ; l'histologie ne pouvait affirmer avec certitude qu'il s'agit bien d'une tumeur métastatique. La longue durée de l'évolution n'est pas en elle-même un argument formel, de très longues périodes de silence ayant été décrites par divers auteurs.

HISTORIQUE

La première métastase ovarienne connue d'un cancer gastrique semble être une pièce qui figure au catalogue du musée anatomique du « Royal College of British Surgeons » en 1846 : c'est une double tumeur des ovaires, ovoïde, volumineuse, compacte, fibreuse, chez une mère de onze enfants, âgée de quarante-neuf ans et porteuse d'un épithélioma de l'estomac. Cette observation ouvre :

1) UN DEMI-SIÈCLE DE DESCRIPTIONS ANATOMIQUES ET D'ESSAIS D'INTERPRÉTATION : 1846-1896

jalonné par les publications :

— de DITTRICH, en 1848 (squirrhe de l'ovaire et de l'estomac);

— de ROKITANSKI, en 1861 (cancer ovarien, primitif ou secondaire à une lésion digestive);

(La même année, LEBERT, autopsiant 23 femmes mortes de cancers du sein, trouve 2 cancers de l'ovaire, soit 4,3 %.)

— de VIRCHOW et CRUVEILHIER, en 1864 : frappés par l'importance de la lésion ovarienne, ils discutent le point de départ : estomac ou ovaire.

En 1867, paraissent les travaux de KLEBS, VALDEYER, puis BRINTON qui rassemble la première statistique : 6 métastases ovariennes sur 431 cancers gastriques.

Citons encore : LEOPOLD, en 1874 ; HERZ, en 1867 ; COHNHEIM, en 1877 ; OZENNE, en 1880 ; POLAILLON, en 1880 ; la même année, TOROK et WITTESHOFFER apportent une statistique de 333 cancers du sein avec 26 métastases ovariennes, soit 7,6 %.

En 1891, BLAND SUTTON, sur 52 autopsies de malades mortes d'un cancer du corps utérin de 1887 à 1889, trouve 6 fois un cancer ovarien associé. En 1894, la thèse de WEHMER pose pour la première fois le problème général des « tumeurs malignes simultanées de l'utérus et de l'ovaire ».

En 1886, EULENBURG. en 1896, BUCHER ajoutent leurs observations au nombre des cancers gastriques avec cancer bilatéral de l'ovaire, déjà signalés.

Diversement interprétés, cette association, et les caractères de la tumeur ovarienne n'étaient donc pas inconnus lorsque parut en 1896 :

2) LA DESCRIPTION DE KRUKENBERG

Compte rendu anatomo-pathologique détaillé de 5 pièces, les unes opératoires, les autres autopsiques, de tumeur bilatérale, solide, des ovaires.

Une seule de ces observations comporte des données cliniques et un protocole d'autopsie complet : c'est celle d'une jeune femme morte dans un tableau de cachexie avec épanchements de séreuses et troubles digestifs : les constatations anatomiques montrent une généralisation cancéreuse aux poumons, à la plèvre, au péritoine, au péricarde, à la capsule du foie, au mésentère, aux chylifères intestinaux, au ligament large, à la trompe, au système lymphatique en entier : ganglions péritrachéobronchiques, axillaires, mésentériques, rétropéritonéaux.

Les deux ovaires sont transformés en deux tumeurs solides, ovoïdes, de surface lisse ou à peine bossuée ; le gauche un peu moins volumineux est partiellement kystique ; le droit presque entièrement solide. Des deux côtés, une étude histologique très minutieuse est faite par l'auteur ; elle souligne :

- l'absence d'épithélium germinatif ;
- la présence de quelques restes folliculaires dont les cellules ont un aspect normal ;
- un tissu conjonctif riche en cellules à noyau fusiforme, né de la prolifération du stroma ovarien, traversé de nombreux vaisseaux, d'aspect plus dense à la périphérie, prenant vers le centre de la pièce un aspect myxomateux.

Mais, au dire de l'auteur, le caractère distinctif de la tumeur est lié à la présence de grandes cellules rondes, dilatées et dispersées dans les mailles du tissu conjonctif... leur noyau est rejeté sur le côté et collé en forme de croissant à la périphérie du cytoplasme... ces cellules ont l'aspect de bagues à cachet... Vu de face, le noyau est rond, de $0,8 \mu$, la taille des cellules est variable, les plus grandes mesurant de $0,16$ à $0,22 \mu$. Le corps cellulaire vacuolaire est clair, homogène et transparent... Sur les coupes traitées à l'hématoxyline, le corps cellulaire n'est pas coloré ; dans d'autres cellules, il prend la teinte du tissu... à côté de ces cellules fortement dilatées, se trouvent de nombreuses petites cellules rondes libres dans le tissu ; entre ces deux aspects, de nombreuses transitions. On en déduit que les grandes viennent des petites par sécrétion de mucus. »

Enfin, des vaisseaux lymphatiques, reconnaissables à leur endothélium, contiennent des amas de ces cellules dont, par endroits, les limites sont indistinctes, fortement colorées à l'hématoxyline, paraissant en voie de dégénérescence et de transformation mucoïde.

Ces cellules se retrouvent dans les vaisseaux et dans les lymphatiques de la trompe, bourrant ceux-ci, qui prennent l'allure de cordons jaunâtres allant se perdre dans le ligament large. Les franges de la muqueuse tubaire elle-même sont remplies à gauche de cellules tumorales.

La même infiltration par des éléments identiques se retrouve au niveau des ganglions mésentériques, dans les lymphatiques du foie, au niveau du poumon, de la plèvre, enfin dans la paroi gastrique très épaissie et qui apparaît, dit l'auteur, « traversée dans toute son épaisseur — séreuse incluse — par des lymphatiques infiltrés de masses tumorales ».

Cette localisation gastrique, au sein d'une carcinose généralisée, fut considérée comme secondaire par l'auteur de MARBURG, qui pensait ainsi avoir décrit un nouvel aspect de tumeurs malignes solides de l'ovaire.

Cependant, le travail de KRUKENBERG ouvre, dans l'histoire des épithéliomas métastatiques de l'ovaire :

3) UNE PERIODE DE RECHERCHES CLINIQUES ET PATHOGENIQUES

SOULIGNOUX et DESCHAMPS, à la Société d'Anatomie, en 1901, évoquent l'hypothèse déjà entrevue par BUCHER, selon laquelle les cancers bilatéraux de l'ovaire sont le plus souvent secondaires à un cancer gastrique.

SCHLAGENHAUFER réunit 79 observations de tumeurs ovariennes associées à des cancers digestifs — et dont 4 sont conformes à la description de KRUKENBERG. La « tumeur de KRUKENBERG » commence donc à s'individualiser comme un aspect particulier des métastases ovariennes d'origine digestive.

Premier essai pathogénique : KRAUSE, injectant de l'encre de Chine dans le péritoine de cobayes femelles, fonde, sur des expériences (en réalité, bien fragiles par leur nombre et leurs résultats) de pénétration ovarienne des particules, une théorie de la propagation péritonéale des cellules néoplasiques, qui connaîtra au cours des ans et de l'évolution des idées une fortune à éclipses.

Les travaux se multiplient, enrichis à mesure de nouvelles observations, et nous ne pouvons que citer — sans prétendre être complet — les travaux d'ensemble les plus marquants qui jalonnent l'his-

toire du cancer ovarien secondaire. C'est ainsi qu'il nous faut mentionner :

— Le travail d'OFFENGELD, en 1908, sur la métastase ovarienne du cancer du corps utérin ;

— La thèse de METZGER, en 1911 ;

— La thèse de BARDY, en 1913 ;

— Les statistiques de MAJOR, en 1918, sur les métastases d'origine digestive, rassemblant un nombre déjà considérable d'observations publiées (METZGER : 283 cancers ovariens dont 219 d'origine digestive ; MAJOR : 55 observations d'Outre-Atlantique).

En 1916, STONE publie 25 observations de métastases ovariennes de cancers du sein cliniquement isolées. RAU, en 1922, sur 36 cancers du sein, trouve 9 métastases — environ 25 %. En 1924, LOEB apporte sa contribution à l'étude du « cancer métastatique de l'ovaire d'origine mammaire » dans un article du « Cancer Research ».

En 1924, MÉNÉTRIER et Mme BERTRAND-FONTAINE, en 1927, NOVAK, reviennent sur la question du cancer ovarien secondaire au cancer utérin.

En 1927, MM. FORGUE et MASSABEAU concluaient dans leur Traité de Gynécologie : « L'ovaire peut être le siège de métastases provenant d'un autre cancer viscéral, le plus volontiers de l'utérus et du tube digestif (75 à 80 % des cas) : le cancer primitif est un cancer de l'estomac, quelquefois de l'intestin, principalement du côlon (16 % des cas environ), à titre d'exception des voies biliaires et du pancréas. »

La même année, Mlle P. GAUTHIER-VILLARS, consacrant sa thèse à l'étude des « Métastases ovariennes des épithéliomas d'origine digestive », en rassemble 365 dont 10 observations nouvelles, et précise de façon définitive leur anatomie pathologique et la place qu'il convient de réserver à la tumeur dite de KRUKENBERG envisagée comme « une simple variété morphologique de ces métastases ».

Nous citerons depuis cette date : les publications de NOVAK, de JARCHO (1927), de HUMMER, de Strasbourg (1928), l'article de TAYLOR de 1930, qui inaugure ce que nous appellerons volontiers :

4) LA PERIODE DE RECHERCHES ENDOCRINIENNES ET HORMONOLOGIQUES

Paru dans les *Archives of Surgery*, cet article traite de l'« Etiologie des néoplasmes du sein, et quelques considérations sur leurs relations avec les autres tumeurs de l'appareil de reproduction ».

A partir de cette date, les auteurs s'interrogent sur les facteurs de l'« ovariotropisme » des métastases digestives et mammaires, sur les interréactions ovaro-mammaires, sur la signification des associations : cancer secondaire de l'ovaire - grossesse, et de leur fâcheux pronostic ; tandis que sont publiées des statistiques d'ensemble provenant de centres d'étude du cancer ou de formations hospitalières, surtout anglo-saxonnes, et que se précisent des données nouvelles sur l'histo-physiologie de l'ovaire, les caractères endocriniens de certaines de ses tumeurs et leurs moyens d'étude.

Nous citerons encore :

— En 1930, l'observation de BABES et PANTZ-LAZARESCU, commentant le point de départ éventuellement épiploïque d'une généralisation néoplasique très minutieusement étudiée.

— Les thèses de ROUSSELIN, de Lyon, et ASSAILLY, de Bordeaux, sur les métastases dites de KRUKENBERG.

— En 1931, l'article de VAZZOLER (« Genèse de la tumeur de KRUKENBERG »), la statistique de HUNDLEY, sur 11.200 autopsies du John Hopkins Hospital.

— La rare observation de RADAELLI, en 1932 : métastase ovarienne d'un cancer du poumon.

— La même année, NORRIS et MURPHY étudient 93 tumeurs malignes de l'ovaire ; MOULONGUET envisage dans les « Diagnostics anatomo-cliniques de P. LECÈNE » les conséquences de l'association néoplasique utéro-ovarienne ; en 1933, WARREN et WITHAM étudient à nouveau les métastases du cancer du sein.

— ESAU, en 1932, publie un virilisme associé à une tumeur métastatique de l'ovaire — le premier cas signalé semble-t-il.

— En 1934, COMANDO fait une revue de la question à propos de 2 observations ; RUNYÉON publie un cas de sténose rectale concomitante, à rapprocher de celui de KAPPELER, cité par Mlle GAUTHIER-VILLARS et qui met l'accent sur les localisations métastatiques du Douglas envahissant par l'extérieur la paroi rectale et susceptibles de conduire à des erreurs de diagnostic.

— En 1935, GÉRY et ADRIAN publient l'histologie de 300 tumeurs de l'ovaire examinées à l'Institut d'Anatomie Pathologique de Strasbourg.

— PISSARERA et DIENCKS font connaître, en 1936, leurs premiers résultats de castration pour cancers inopérables du sein et la découverte sur 36 interventions de 6 métastases histologiques des ovaires : soit 15,7 %.

— UHLMANN, sur 56 métastases ovarienne du type KRUKENBERG, rapporte un virilisme (mais il s'agissait de la métastase d'un surrénalome) et de nombreux cas de troubles menstruels.

— GREENBLATT publie avec ses collaborateurs le résultat de recherches sur la teneur en lipoides et notamment en stéroïdes des tumeurs ovariennes.

— En 1941, WALLARD, DOCKERTY, NORRIS et BLOCK font état de revues générales sur les tumeurs ovariennes, particulièrement sur les tumeurs solides.

Parmi les nombreux articles étrangers publiés de 1944 à 1957 et que l'on trouvera en référence dans notre bibliographie, nous voudrions donner une place à part au travail de TURUNEN (Helsinki, 1955), qui apporte des notions nouvelles sur l'aspect endocrinien de ces tumeurs.

Des travaux français récents, nous citerons surtout :

1° Sur la « tumeur de KRUKENBERG » et les métastases ovariennes d'origine digestive :

Les thèses d'ALPERINE (1939); de RAYMOND, de Bordeaux (1939); de POULAIN, de Paris (1943); de BOUTTIER, de Paris (1955).

La thèse de VOGEL, apportant des données modernes sur la classification des tumeurs de l'ovaire et une étude d'ensemble de celles-ci (1947).

Les publications d'AMELINE (1948); de SERRE, GUIBERT, NÈGRE et PASCOET (1949); DELANNOY, VERHAEGUE et GAUTHIER (1951); BOURG, COFFE et PITON (1951); LEPAGE (1952); AMELINE, LEPAGE, HUGUIER, SCHRAMM et SÉNÈZE (1952).

Le mémoire de MOBASSERI (1953).

Les articles de CHOME et BOILEAU (1955); de BRET (1955); de BERNIER et BONENFANT (les deux auteurs canadiens publiant une analyse de 18 cas à la *Société de Gynécologie et d'Obstétrique*, en 1955).

Nous voudrions insister davantage sur les revues générales de LINARD (Mémoire de 1944) et de Madame MICHAUX (Thèse de 1952), qui apportent une étude approfondie de la question complétée par des recherches bibliographiques très poussées; ainsi que la thèse de TÉTART-VALLI (1955) sur la pathogénie des épanchements des séreuses au cours des tumeurs malignes de l'ovaire.

2° Sur la question de la castration chirurgicale dans le cancer du sein et des métastases ovariennes cliniques et histologiques de cette tumeur, citons :

La communication d'AMELINE et GALLY (*Académie de Chirurgie*, 1943).

La thèse de LOEPER (1943).

Les articles de SOUPAULT, DUPERRAT et BENASSY (1944) ; ceux de FUNCK-BRENTANO, de DESAIVE, en 1946 ; de SICARD, en 1947 ; de LAMARQUE et ROUX, en 1948 ; de DARGENT, PAPILLON et GUINET (1948) ; AMELINE et CHATAIN (1938) ; SICARD (1948) ; AMELINE (1949).

Les thèses de TOURMELCŒUF ; PHÉLINE ; DONTZOFF, toutes trois de Paris en 1949).

Les publications de PERROTIN (1951) ; de LACASSAGNE (1951) ; GIBERT (1951) ; PERRAULT, LE BEAU, KLOTZ, SICARD et CLAVEL (1952) ; MOULONGUET, DENOIX et TAVERNIER (1952) ; MOULONGUET et DECKER (1952) ; HUGUENIN (1953) ; FUNCK-BRENTANO, ROBERT et DE BRUX (1953) ; FLABEAU (1953) ; DENOIX (1953) ; DECOURT, MICHARD, BEAULIEU et WEL (1954).

La thèse de RENARD (Paris, 1954).

L'article de PAPILLON (1956).

Nous voudrions insister, pour terminer cette revue certainement incomplète, sur la thèse de MARTIN (1956), qui apporte sur la question des conclusions intéressantes étayées sur une documentation considérable, et sur la thèse de MOLINIER (1956) inspirée par BRET, qui représente une mise au point détaillée et moderne, fondée sur des observations nombreuses, des influences hormonales sur les néoplasies génitales et mammaires.

DÉFINITION DU SUJET

Nous venons de voir que beaucoup d'auteurs, tant en France qu'à l'étranger, publient sous le nom de « tumeur de KRUKENBERG » leurs observations de métastases épithéliales d'origine digestive. D'autres, comme GISBERT en 1929, LINARD en 1944, AMELINE en 1948-1949, MAC DUFF en 1950, BOURG et BRABANDÈRE en 1952, décrivent sous ce nom des métastases de cancers du sein. Cette définition plus large est ainsi défendue par AMELINE (*Semaine des Hôpitaux de Paris*, 1948) : « Nous pensons que l'on peut faire rentrer... les métastases tumorales, cliniquement décelables... des cancers du sein, dans le cadre nosologique un peu imprécis (mais encore utile semble-t-il) du syndrome dit de KRUKENBERG, entendant sous ce nom les tumeurs des ovaires bilatérales macroscopiques et métastatiques ».

Or, l'anatomo-pathologiste, parmi les pièces qui lui sont remises, trouve nombre de métastases à structure glandulaire qui, s'écartant de la description initiale de KRUKENBERG, reflètent plus ou moins le type de la tumeur primitive. C'est ainsi que les métastases d'un cancer du sein peuvent revêtir l'aspect de l'épithélioma atypique infiltrant, du squirrhe, comme du cancer colloïde ; un épithélioma métastasé du tube digestif prend volontiers un aspect glandulaire (Mlle GAUTHIER-VILLARS) : soit tube régulier contenant du mucus, alors que les cellules bordantes en sont dépourvues, soit tubes bourgeonnants pauvres en mucus, soit tubes réguliers renfermant des cellules en chaton de bague.

D'autres métastases ovariennes, dont l'aspect macroscopique était identique, vont avoir sur les coupes une allure atypique qui ne doit rien à la structure de la tumeur primitive : elles répondent à la description de l'auteur allemand : totalement dépourvues d'images glandulaires, elles sont caractérisées par des cellules « en chaton de bague » bourrées de mucus, disséminées dans un stroma conjonctif très abondant. Cette hypertrophie du stroma d'allure pseudo-tumorale, responsable de l'erreur d'interprétation de KRUKENBERG, demeure un des traits essentiels de la tumeur qui porte son nom. Faut-il réserver exclusivement à ce type la dénomination de « tumeurs de KRUKENBERG » ?

KENBERG » ? — et ne se rencontre-t-il que dans les métastases d'origine digestive ?

En fait, tous les aspects ont été décrits. On a trouvé des cellules à mucus et en « chaton de bague » dans les métastases de cancers du sein — et même en dehors de l'ovaire : STERNBERG cite ainsi une observation, d'ailleurs sans localisation ovarienne, de métastases osseuses renfermant ces cellules caractéristiques. Le mucus est volontiers présent dans la tumeur primitive quand il s'agit d'un épithélioma intestinal, ou gastrique par métaplasie ; il est des adénocarcinomes mammaires mucio-sécrétants. Par contre, il peut être absent dans l'une ou l'autre de ces localisations.

LEFFEL, MASSON et DOCKERTY, plaçant pour une conception uniciste, arguent d'une pathogénie commune, de la prépondérance de la réaction fibroblastique dans presque tous les cas, quel que soit l'aspect des éléments épithéliaux. DOCKERTY invoque la présence, sur les coupes reproduites dans les publications des auteurs, de structures glandulaires typiques alors qu'ils parlent de « tumeur de KRUKENBERG ».

On pourrait ajouter à ces arguments : des circonstances cliniques identiques, un pronostic commun également fâcheux, et qui ne paraît pas influencé par le type histologique, mais plutôt par les lésions associées et le degré d'évolution de la tumeur primitive.

NOVAK et GRAY, SCHILLER, BRAZILAI se font les défenseurs de l'individualité de ce qu'ils appellent en général « le syndrome de KRUKENBERG » : seules mériteraient cette dénomination les tumeurs correspondant à la description de l'anatomo-pathologiste allemand : des cellules mucoïdes en chaton de bague dans un stroma sarcomatoïde — le type histologique de la tumeur primitive important peu. C'est ainsi que KLEINE, sur 176 métastases ovariennes, ne trouve que 16 % de tumeurs de KRUKENBERG. Et Madame MICHAUX, dans sa thèse en 1952, présidée par le Professeur LACOMME, écarte de façon définitive du cadre de la tumeur de KRUKENBERG les métastases du cancer du sein, qui, dit-elle :

- ou bien ne présentent pas le type histologique requis ;
- ou bien sont conformes à la description initiale, mais le cancer du sein est déjà secondaire à un cancer de l'estomac (elle invoque à l'appui de cette hypothèse une observation de TIXIER, en 1909, concernant une femme de 33 ans porteuse d'une tumeur bilatérale des ovaires et d'une tumeur du sein droit, gastrectomisée pour linite plastique deux ans et demi auparavant : les trois tumeurs renfermaient des cellules à mucus identiques) ;

— ou bien encore la description de la métastase est conforme, mais les auteurs trouvent un cancer du sein différent histologiquement (telle l'observation de BOURG et BRABANDÈRE).

A vrai dire, il ne semble pas qu'une telle objection soit recevable puisqu'une tumeur de KRUKENBERG tout à fait caractéristique peut être la localisation secondaire d'un cancer à cellules non mucipares.

Ainsi, l'on peut observer :

— Des métastases ovariennes revêtant un aspect macroscopique de tumeur de KRUKENBERG, mais un aspect histologique d'épithélioma glandulaire ;

— Des cellules en « chaton de bague » dans des épithéliomas métastasés d'organes extra-abdominaux et sans rapport avec le tube digestif, comme le sein ;

— Des cellules en « chaton de bague » dans d'autres organes que l'ovaire ; telle la moelle osseuse (STERNBERG) ; telle la très curieuse observation de PALAZZO et TACHELLA COSTA (1936) ou celle de GUIBERT (1928) : métastases cutanées multiples d'un carcinome gastrique du type colloïde, réalisant au niveau du derme une infiltration de cellules en « chaton de bague » caractéristiques. Mais il y manque la stroma-réaction qui reste, bien plus que les cellules de KRUKENBERG, la signature du siège ovarien de la métastase et dont nous reverrons l'importance.

D'ailleurs, peut-on logiquement appeler « syndrome de KRUKENBERG » la métastase ovarienne d'épithéliomas digestifs, alors que les traits caractéristique de la description à laquelle on se réfère — purement anatomique du fait de l'absence de données cliniques — étaient pour son auteur ceux d'une tumeur primitive, et d'un sarcome ! Ceci bien que, depuis déjà un demi-siècle, l'association ait été signalée de tumeurs analogues avec une polymitose gastrique.

Il paraît donc légitime de conclure avec Mlle GAUTHIER-VILLARS que les tumeurs authentiques de KRUKENBERG ne sont « qu'une variété morphologique des métastases ovariennes des épithéliomas digestifs et non une entité anatomo-pathologique définie ». Mais il faut admettre que l'usage a prévalu pour la plupart d'entendre sous le nom de « syndrome de KRUKENBERG » une affection qui (nous laissons la parole à VOGEL) :

« ... revêt l'apparence d'une entité oncologique épithéliale... Ces tumeurs ne ressemblent à aucune autre tumeur de l'économie ni à un tissu ovarien préexistant. Elles sont caractérisées par un stroma myxosarcomatoïde contenant des cellules épithéliales mucipares indifférenciées disséminées sans ordre. Elles offrent des caractères macros-

copiques constants et définis distinctifs ; la symptomatologie ovarienne y est souvent au premier plan. Elle éclipse fréquemment celle de la tumeur primitive. La tumeur principale appartient très souvent au tube digestif ou à la mamelle, sans que cette condition soit exclusive. C'est l'apparence de personnalité propre qui l'a fait appeler parfois fibrome, fibrosarcome, myome, endothéliome ou fibrosarcoma mucocellulare carcinomatodes ovarii (KRUKENBERG) et carcinoma ovarii mucocellulare fibromatosum (MARCHAND) ».

Ces distinctions, sans caractère absolu puisque nous avons vu tous les aspects intermédiaires et dit un mot des discussions qu'ils soulèvent, expliquent que, loin de chercher à prendre parti dans un débat qui semble oiseux, puisque purement nosologique et non prévu par l'« inventeur » du syndrome, nous nous contentions d'envisager ici les métastases ovariennes épithéliales dans leur ensemble, écartant par conséquent de notre sujet :

— Les tumeurs secondaires d'origine conjonctive, d'ailleurs bien moins fréquentes (qu'il s'agisse de localisation secondaire de lympho ou de réticulo-sarcomes, d'envahissement de l'ovaire par un sarcome du ligament large ou du tissu cellulaire rétropéritonéal, voire de métastases authentiques de tumeurs des os ou du chorion cytogène utérin).

— Le problème d'éventuelles « tumeurs de KRUKENBERG primitives », soulevé à diverses reprises, ne nous retiendra pas non plus, car, étayé par un très petit nombre d'observations dont l'étude minutieuse, disait JARCHO, réduirait le nombre jusqu'à le faire tendre vers zéro, et fondé surtout sur des survies prolongées (ANDREWS : 15 ans), il ne pourrait nous intéresser que comme un diagnostic différentiel possible : or, justement, il ne doit pas être évoqué devant une tumeur ovarienne bilatérale dont l'histologie est celle d'une tumeur de KRUKENBERG. Une telle découverte commande de rechercher avec une inlassable persévérance une localisation primitive encore accessible à la chirurgie : celle-ci peut être très minime — nous serons amenés à parler de « cancer in situ », mais une fois méconnue elle fait volontiers sa preuve d'une façon inopinée, de longues années plus tard.

Et l'on regretterait, devant une tumeur inopérable, de n'avoir pas multiplié pendant qu'il en était temps encore tous les examens : radiographies, gastroscopies, sans se laisser décourager par les réponses négatives, ni rassurer par le temps écoulé : deux ans dans l'observation de FENNEL (1935), dans celle de MUSSET (1955) et jusqu'à 12 années dans l'observation rapportée par ISIDOR à la *Société de Gynécologie et d'Obstétrique* le 14 mars 1955.

FRÉQUENCE

La fréquence des métastases épithéliales à l'ovaire est difficile à apprécier ; il faut en effet préciser en même temps :

- leur fréquence globale par rapport aux tumeurs de l'ovaire ;
- leur fréquence parmi les tumeurs ovariennes malignes et relativement au cancer primitif de l'ovaire ;
- la fréquence de cette complication dans le nombre global des divers cancers épithéliaux susceptibles de donner de telles métastases et considérés isolément, ce qui commande d'établir d'abord :
- la fréquence relative des différentes origines du cancer métastatique ovarien.

Or, il est difficile d'obtenir des chiffres d'ensemble pour plusieurs raisons : malgré la relative abondance du matériel dont nous disposons, puisque Mlle GAUTHIER-VILLARS groupait, en 1927, 355 observations déjà publiées, plus 10 personnelles ; qu'en 1944, LINARD en compte 165 bien analysées de 1927 à 1944 ; qu'enfin, de 1954 à 1957, nous en trouvons environ 275 cas cités dans la littérature, en un peu plus d'une centaine de publications.

C'est que toutes ces observations ne sont pas utilisables : beaucoup des chiffres apportés sont le produit d'autopsies pratiquées en série et sur lesquelles on ne dispose pas de renseignements cliniques. En outre, selon l'orientation de tel ou tel bloc hospitalier, on comprend que les statistiques basées sur des résultats d'autopsie, même « tout venant », soient influencées par l'âge moyen des malades décédées, la spécialisation gynécologique, chirurgicale, voire cancérologique des Services ; faits qui peuvent expliquer les désaccords entre les chiffres des différents auteurs. Enfin, la comparaison des différentes statistiques est rendue malaisée par le fait que les données admises comme dénominateurs dans le calcul des pourcentages ne sont pas les mêmes.

Nous nous expliquons : certains auteurs évaluent la fréquence des tumeurs secondaires de l'ovaire découvertes dans un nombre connu

d'interventions gynécologiques effectuées dans un temps donné. D'autres enfin comparent leur nombre à celui des tumeurs ovariennes reconnues dans les mêmes circonstances, les uns les envisageant dans l'ensemble, d'autres ne considérant que les tumeurs solides, d'autres les tumeurs malignes. On conçoit que ces informations, pour intéressantes qu'elles soient, restent fragmentaires.

I. — LA FRÉQUENCE DU CANCER MÉTASTATIQUE PARMI LES TUMEURS OVARIENNES

1° PAR RAPPORT AUX TUMEURS OVARIENNES DANS L'ENSEMBLE

— MAYER, en 1926, sur 682 tumeurs ovariennes, trouvait 1,6 % de tumeurs de KRUKENBERG.

— ROHDENBURG (1927), (Lenox Hill Hospital, New York), sur 500 tumeurs de l'ovaire : 64 sont malignes, 3 des KRUKENBERG, soit environ 0,6 %.

— SHAW, en 1932 (St-Barthelemy Hospital, London), sur 300 tumeurs ovariennes, en compte 67 malignes dont 3 KRUKENBERG, soit 1 % de l'ensemble.

— GERY et ADRIAN, rapportant, en 1935, 500 examens histologiques de tumeurs ovariennes étudiées à l'Institut Anatomo-pathologique de Strasbourg, trouvent 10 tumeurs du type KRUKENBERG, soit 2 %.

— En 1936, BERNSTEIN apporte 1.101 opérations gynécologiques pour tumeurs de l'ovaire faites au Mount Sinai Hospital, de 1924 à 1935 : 191 tumeurs malignes et 6 KRUKENBERG, soit 0,54 %.

— DOCKERTY, en 1941, sur 500 tumeurs ovariennes, en dénombre 63 % de malignes et 9 % de métastatiques, soit 5 à 6 % du total (il faut observer pour justifier ce pourcentage élevé que ce travail porte sur les « tumeurs solides de l'ovaire »).

— HOLBEIN, sur 3.474 opérations gynécologiques exécutées à Dresde, compte 464 tumeurs ovariennes de divers types : 1,59 % ; 344 étaient bénignes ; 120, soit environ le quart, malignes, et parmi celles-ci 7 métastases 5 tumeurs de KRUKENBERG et 2 mélanomes métastatiques.

Ces différentes statistiques ne considèrent que les métastases ovariennes tumorales, macroscopiques, à l'exclusion des formes histologiques. Elles situent la fréquence de la tumeur dite de KRUKENBERG un peu au-dessus de 1 % des tumeurs ovariennes dans leur ensemble.

Il semble que la fréquence réelle des métastases soit sensiblement plus élevée, comme nous allons le revoir.

2° PAR RAPPORT AUX TUMEURS MALIGNES

— HUMMER, de Strasbourg, en 1928, souligne la valeur de la bilatéralité : 20 %, dit-il, des cancers de l'ovaire sont métastatiques ; 77 % quand il s'agit de cancers bilatéraux.

— GLOCKNER, cité par JARCHO, arrive aux mêmes conclusions.

— En 1902, STAUDER, sur 60 tumeurs malignes de l'ovaire, trouve 11 KRUKENBERG, soit 6,6 %.

— OPITZ, en 1935, sur 465, en trouve 60 (13 %).

— JARCHO, en 1938, sur 101 tumeurs ovariennes dont 44 malignes : 3 sont métastatiques, soit 9,4 %.

— En 1956, HESSELTINE et SMITH, passant en revue 368 tumeurs malignes génitales recueillies de 1931 à 1954 au Chicago Lying in Hospital : sur 128 tumeurs malignes de l'ovaire, ils en considèrent 11 comme métastatiques, soit 8,6 %.

L'ensemble de ces observations donnerait un chiffre voisin de 10 % ; mais, une fois encore, il ne concerne que le « type KRUKENBERG » et celui des métastases envisagées dans leur ensemble est certainement supérieur.

3° PAR RAPPORT AU CANCER MÉTASTATIQUE OVARIEN

Quelques auteurs ont, en effet, voulu préciser la fréquence de la « tumeur de KRUKENBERG » par rapport au cancer métastatique ovarien.

— Pour HEINE (Heidelberg Universität Frauenclinic), de 1910 à 1936, sur 176 tumeurs ovariennes, 53 sont métastatiques, 28 seulement des tumeurs de KRUKENBERG.

— SCHLAGENHAUFER était encore plus sévère, puisque sur 79 métastases, il n'admettait que 5 % de « KRUKENBERG » authentiques.

— HUNDLEY groupait en 1931 les résultats de 11.200 autopsies du John Hopkins Hospital : 11 tumeurs ovariennes secondaires sont reconnues 8 fois d'origine gastrique ; parmi celles-ci seulement 3 tumeurs de KRUKENBERG.

Ces chiffres témoignent d'une assez grande diversité, le pourcentage de tumeurs dites de KRUKENBERG variant en raison inverse de la sévérité des critères exigés par les uns ou les autres pour donner ce nom à une métastase ovarienne d'épithélioma.

II. — QUELLES SONT LES TUMEURS D'ORIGINE LES PLUS FRÉQUENTES ?

— ROSNER, cité par FALK, sur 331 tumeurs métastatiques, en trouve 46 provenant du sein, 1 des bronches, 225 de l'estomac, 33 du gros intestin, 22 des voies biliaires, 3 du pancréas, 1 du rein.

— GOBIET, cité par LINARD, sur 170 cancers primitifs, en trouve 126 gastriques, 16 intestinaux, 7 des voies biliaires, 1 du pancréas, 12 du sein, 8 de l'utérus.

— STONE, cité par LINARD, sur 133 cas, en trouve 72 gastriques, 25 du sein.

— LINARD, sur 139 : estomac : 95, soit 70,3 % ; intestin grêle : 2 ; côlon : 19, soit 14 % (dont cæco-ascendant : 3, transverse : 2, sigmoïde : 3, rectum : 4, non précisé : 7) ; appendice : 2 ; pancréas : 3 ; vésicule et voies biliaires : 2 ; surrénale : 1 ; foie 1.

— KLEINE, sur ses 53 tumeurs secondaires, trouvait une métastase non mucipare du sein, 48 métastases du tube digestif et des voies biliaires (dont 28 KRUKENBERG) et 4 d'origine indéterminée.

Une des statistiques les plus complètes et les plus intéressantes est celle publiée en 1951 par KARSH, portant sur 10.287 autopsies effectuées de 1925 à 1949 à l'Université de Toronto et au Toronto General Hospital :

La classification de ce tableau en quatre groupes rend compte du fait suivant :

Certaines tumeurs primitives sont sans relations topographiques avec les ovaires, telles le sein, les poumons, les méninges.

Les tumeurs abdominales : estomac, tube digestif extrapelvien présentent des relations plus étroites (possibilité de greffes de cellules tumorales).

Les tumeurs du troisième groupe sont proches des ovaires et un envahissement par contiguité peut être observé et doit toujours être examiné avant de classer la lésion dans les métastases : c'est le cas, semble-t-il, pour 10 des cancers du col.

Cette discrimination logique permet de mieux comprendre et classer les voies d'invasion de l'ovaire, objet depuis KRAUSE de tant de discussions pathogéniques : c'est celle qui correspond aux constatations cliniques habituelles.

		Nb de cas de tumeurs secondaires	Nb de cas de tumeurs primitives	% de métastase ovarienne
GROUPE I	Sein	18	158	12,2 %
	Poumons	2	157	1,28 %
	Méninges (ménin- giome)	1		
GROUPE II	Estomac	8	204	3,9 %
	Côlon	1		
	Foie	1		
	Vésicule	1		
	Rein	1		
GROUPE III	Col utérin	13 (3 métas.) (10 direct.)	148	2 % 8,8 %
	Corps utérin	6	44	6,8 %
	Ovaire	3		
	Cæcum	2		
	Sigmoïde	2		
	Recto-sigmoïde ...	2		
	Rectum	3		
	Total du gros intes- tin : 10			
	Urètre	1		

GROUPE IV : *Comportant des sarcomes ne nous intéresse pas ; l'auteur y place un adénocarcinome d'origine indéterminée.*

III. — FRÉQUENCE DES MÉTASTASES PAR RAPPORT AUX CANCERS PRIMITIFS

Si nous considérons en effet la fréquence des métastases par rapport aux cancers primitifs

a) L'ESTOMAC

1° La métastase ovarienne s'observerait dans 2 % des autopsies pour LANGE (1859-1875), dans 4 % des cas d'après KONJETZNY : pour cet auteur, un cancer bilatéral des ovaires est le plus souvent secondaire à un cancer gastrique méconnu.

2° BORMANN, sur 70 autopsies de cancers gastriques, ne trouve que 2 métastases ovariennes.

3° ENGELHORN indique des chiffres plus élevés : pour 80 cancers gastriques, 13 cancers secondaires de l'ovaire, soit 16,2 %.

4° RAU, en 1922, donne les chiffres suivants : 86 cancers gastriques, avec 9 localisations ovariennes.

5° ROUSSELIN trouve 6 métastases sur 110 cancers gastriques en 1930.

6° KARSCH, 8 sur 204, donc 3,9 %.

Dans l'ensemble, les grandes statistiques portant sur le cancer de l'estomac donnent rarement le pourcentage de cette métastase isolée et portent sur des chiffres des deux sexes, les auteurs évaluant de 55,6 % (Thèse de GAILLARD, 1948) à 83 % (statistiques des Argentins) la prédominance masculine de cette affection (Thèse de GILLOT, 1952).

b) LE COLON

Mêmes difficultés. Pour 8 cancers, RAU donnait une localisation ovarienne. CHAVANNAZ, en 1935, citant une statistique de ROUSSELIN, évalue respectivement à 16,2 % et 5,5 % la proportion des métastases ovariennes sur les cancers digestifs de la femme.

c) LES VOIES BILIAIRES

RAU, en 1932, trouve 3 métastases sur 30 cancers.

d) LE SEIN

Les publications et les statistiques sont ici nombreuses, les tentatives de castration dans le cancer du sein ayant amené la découverte de métastases ovariennes souvent latentes : aussi existe-t-il une disproportion de volume entre les métastases ovariennes du cancer du sein, bien souvent tôt diagnostiquées ou extirpées sans avoir été reconnues, et celles du tube digestif qui évoluent silencieusement pendant assez longtemps et ne sont trahies que par leurs dimensions ; cependant, une métastase ovarienne peut parfaitement être cliniquement prédominante et révéler un cancer du sein passé inaperçu malgré le caractère superficiel de cet organe ; il suffit que le noyau mammaire soit initialement assez petit pour échapper aux investigations comme c'est le cas dans l'observation de BOURG et BRABANDÈRE.

— Pour TOROK et WITTESHOFFER : sur 336 cancers du sein, 26 métastases (7,6 %).

— Pour RAU (1922), 9 sur 36 : 25 %.

— PISSARERA et DIENCKS (1936), 6 sur 36 : 15,7 %.

— HUGUENIN, lors d'une réunion des Directeurs des Centres anti-cancéreux, le 20 janvier 1947, communique une statistique de Villejuif : sur 65 autopsies de cancers du sein, il compte 20 métastases ovariennes latentes, dont 15 bilatérales, soit 30 %.

— SICARD, sur 38 examens histologiques, trouve en 1948 11 métastases ovariennes ; les circonstances de découverte sont les suivantes : 23 castrations systématiques pour des cancers du sein sans métastase apparente : 2 métastases ovariennes dans des glandes macroscopiquement indemnes : soit 11 % ; — 15 castrations pour métastases multiples : osseuses, ganglionnaires, viscérales, apparues plus ou moins tôt après ablation du sein : 9 métastases, soit 60 % :

— 2 fois découvertes à l'intervention sur l'aspect des ovaires ;

— 6 fois révélées uniquement par l'histologie ;

— 1 fois cliniquement diagnostiquée : la malade, âgée de cinquante-huit ans, ménopausée depuis neuf ans, était venue consulter pour ascite et métrorragies et fut trouvée porteuse d'une métastase bilatérale palpable, dure et irrégulière.

— DARGENT, PAPILLON et GUINET, au Centre anti-cancéreux de Lyon : sur 7 cancers du sein généralisés et castrés, trouvent 4 métastases ovariennes, soit 57 % (3 bilatérales et 2 inapparentes).

— Nous avons dit que KARSCH, en 1951, sur des données autopsiques, trouvait pour 158 tumeurs du sein, 18 métastases ovariennes

(12,2 %), dans 11 cas bilatérales, macroscopiquement reconnaissables dans 9 cas (50 %) et se répartissant de la manière suivante :

— épithéliomas atypiques :	11
— squirrhes :	5
— adénocarcinome :	1
— maladie de Paget :	1

Il semble donc qu'il faille retenir le chiffre global de 30 % pour les métastases ovariennes du cancer du sein, chiffre déjà considérable et qui s'élève aux environs de 60 % si l'on n'envisage que le pourcentage de la localisation ovarienne dans des cancers du sein déjà métastasés (ganglions, poumons, plèvre) pour s'abaisser semble-t-il vers 10 % dans les cancers du sein aux stades I et II.

e) L'UTÉRUS

La question des tumeurs d'origine génitale a retenu l'attention de nombreux auteurs frappés par la fréquence et la signification variable de l'association cancer utérin - cancer ovarien.

Cette association, connue depuis REICHEL, en 1888, a été l'objet de travaux multiples, dont une mise au point très complète de FUNCK-BRENTANO et ROBERT à la *Société de Gynécologie et d'Obstétrique* en 1948 : après avoir rappelé l'historique de ces « cancers simultanés », ils en précisent la fréquence et étudient les trois possibilités :

- association néoplasique ;
- rôle déclenchant des tumeurs ovariennes productrices d'œstrogènes sur les polymitoses utérines ;
- métastases réciproques : utérines des cancers ovariens et ovariennes des cancers utérins ; celles-ci nous intéressent seules.
- NOVAK, en 1926, sur 147 cancers utérins, signalait 7 extensions à l'ovaire.
- OFFUT, en 1932, sur 1.520 adénocarcinomes du corps utérin, évaluait à 12 % des cas le cancer ovarien associé.
- NORRIS et DUNNE, sur 279 cancers du corps utérin, signalent 19 cancers ovariens associés.
- BARNES, en 1941, évalue à 7,9 % la fréquence de la métastase ovarienne dans le cancer de l'endomètre.

Concluant cette statistique, FUNCK-BRENTANO attribue à la métastase ovarienne une fréquence de 10 à 15 % des cancers de l'endomètre. Et MOULONGUET, en 1932, recommandait de pratiquer toujours l'ablation des annexes dans l'hystérectomie totale pour cancer.

Ces chiffres ne font mention que de cancers du corps utérin : c'est, en effet, celui qui métastase le plus volontiers à l'ovaire et nous

avons vu que sur 44 autopsies de cancers de l'endomètre, KARSCH trouvait 14 métastases (6,8 %), alors que le cancer du col donne plus volontiers des envahissements par propagation à travers la base du ligament large : sur 148 cancers du col, il ne voit l'ovaire intéressé que 13 fois et 10 fois par propagation directe : donc 3 métastases seulement, soit environ 2 %. CULLEN, en 1900, signalait déjà la fréquence de cette extension directe dans le cancer du col, opposée à la rareté de la métastase. C'est pourtant une authentique métastase d'un épithélioma pavimenteux du col utérin que rapportaient MÉNÉTRIER et Mme BERTRAND-FONTAINE, en 1924. FUNCK-BRENTANO retrouvait 6 observations de ce fait dans la littérature, contre plusieurs centaines de métastases de cancer du corps.

L'ÂGE DES MALADES

Une opinion courante fait de la tumeur de KRUKENBERG un cancer de la femme jeune en période d'activité génitale, fait invoqué pour expliquer la localisation préférentielle des cellules néoplasiques sur un ovaire « blessé et ouvert tous les vingt-huit jours lors de la ponte ovulaire » (AMELINE). On cite les observations surprenantes de MARCHAND et de CHAPMAN, dont les malades étaient des fillettes de quatorze ans ; celle de BERENS n'avait que treize ans ! Il est certes remarquable de voir des adolescentes porteuses d'un cancer de l'estomac et d'un double cancer métastatique des ovaires, mais de telles observations sont rarissimes.

Parmi les 36 malades de la thèse de VAPTZAROFF (1934), environ les deux tiers ont moins de quarante ans. SIMECECK place l'âge du maximum de fréquence autour de trente-cinq ans, MAJOR : de trente-six ans.

Cependant, tous les auteurs ne sont pas de cet avis et si l'on se reporte directement aux chiffres trouvés dans les observations publiées, on obtient pour l'âge des malades une moyenne beaucoup plus élevée ; c'est ainsi que JARCHO, sur 7 cas, en trouve 4 âgées de plus de quarante-trois ans dont 3 de plus de cinquante ans. Il publie ultérieurement 3 nouvelles observations dont une malade de plus de quarante-six ans, ce qui ramène le chiffre moyen, d'après cet auteur, à plus de quarante ans pour 50 % des malades.

LEFFEL, MASSON et DOCKERTY, sur 44 cas, donnaient comme âge moyen global : 48,2 années. Mlle GAUTHIER-VILLARS plaçait l'âge du maximum de fréquence entre cinquante et soixante ans ; soit l'âge de la plupart des évolutions néoplasiques, ainsi qu'elle le fait remarquer (cette évaluation ne concerne que les métastases du tube digestif).

LINARD donne comme âges extrêmes quatorze et quatre-vingt-un ans, dans une revue de 165 cas : le maximum se situerait vers trente ou quarante ans, mais ses observations personnelles (deux métastases du tube digestif, trois de cancers du sein) ont respectivement quarante-huit, quarante-neuf, soixante et un, cinquante-neuf et trente-sept ans.

MARTIN, dans sa thèse, en 1956, donne comme âge habituel des métastases des cancers du sein, trente-quatre à soixante-douze ans, avec un maximum entre quarante et cinquante-cinq ans, en général après la ménopause.

KARSCH, à Toronto, en 1951, sur 48 métastases de toutes origines, en trouve 29 dans les troisième, quatrième et cinquième décades, 19 dans les septième, huitième et neuvième décades. La majorité des cas lui paraît observée après la ménopause, fait digne d'être mentionné car opposé aux données classiques. Il étudie, en outre, la fréquence relative des métastases ovariennes par rapport à celle des tumeurs primitives au même âge : sur un graphique où l'âge est porté en abscisse, on voit le nombre des cancers primitifs dessiner une courbe en clocher avec un sommet unique et élevé vers la fin de la cinquième décade et le début de la sixième ; les métastases ovariennes sont représentées par une courbe plus étalée à deux maxima assez estompés, un vers le début de la cinquième décade, l'autre vers la fin de la cinquième et le début de la sixième.

Les alentours de la ménopause apparaissent donc comme un moment critique en ce qui concerne les métastases ovariennes ; mais nous verrons la possibilité de cancer secondaire dans des ovaires séniles ou sclérosés par la radiothérapie ; ces constatations conduisent à douter du rôle joué par le cycle menstruel et l'activité ovarienne dans la genèse de l'« ovariotropisme » des cancers.

LES FAITS CLINIQUES

La symptomatologie de ces tumeurs métastatiques appelle quelques réflexions :

I. — LES MANIFESTATIONS OVARIENNES PREDOMINANTES

Elles réalisent, lorsque la localisation primitive est méconnue ou silencieuse, le tableau que nous avons exposé dans nos premières pages. C'est à quelques variantes près celui que nous trouvons brossé par les auteurs dans les communications faites « à propos du syndrome de KRUKENBERG ». C'est celui que nous avons évoqué dans nos 12 observations et spécialement dans les *observations n^{os} 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 et 10*, où les perturbations dans la sphère génitale furent les premières en date.

A) LES SIGNES FONCTIONNELS

En particulier gynécologiques, sont mentionnés dans la plupart des observations, mais il semble que l'accent n'ait pas été mis jusqu'ici sur :

— LES PERTURBATIONS DU CYCLE MENSTRUEL

a) Avant la ménopause, il est fréquent que s'installe une aménorrhée, parfois de longue durée : huit mois chez une malade de BRET, qui, âgée de trente-trois ans, mère déjà de trois enfants et jusque-là bien portante, se croyait enceinte lorsque des douleurs abdominales l'amenèrent à consulter.

Le plus souvent, cette aménorrhée est interprétée comme un épuisement progressif de l'ovaire dont les éléments nobles seraient peu à peu étouffés par l'envahissement tumoral. Nous verrons qu'il en existe peut-être une autre explication.

b) Il n'est pas rare d'observer des métrorragies, soit manifestation unique, soit précédant l'installation de l'aménorrhée ; le fait est mentionné par ALPERINE, dans sa thèse en 1939. LINARD trouve tous les degrés intermédiaires entre l'aménorrhée complète : 35 %, et les

règles parfaitement normales (34 %), en passant par l'irrégularité des règles, leur diminution (19 %) ou l'apparition de métrorragies (12 %) chez une femme antérieurement réglée ou ménopausée.

C'est ainsi que, sur les 18 malades de BERNIER et BONENFANT, en 1955, 4 accusaient des métrorragies : 2 femmes jeunes, vingt-sept et trente et un ans, et 2 certainement ménopausées (cinquante-quatre et cinquante-neuf ans).

c) Il ne faut donc pas sous-estimer la fréquence de ces métrorragies post-ménopausiques observées aussi bien dans les métastases du tube digestif que dans celles des tumeurs du sein.

C'est un signe d'alarme qui pourrait conduire à des erreurs de diagnostic chez des femmes naturellement ménopausées, et dont la pathogénie n'est sans doute pas univoque.

Ajoutons que le développement de métastases ovariennes chez des femmes ménopausées artificiellement pour cancer du sein a été signalé par DARGENT : 2 des malades de SICARD sur 38, 2 malades de DARGENT sur 7 avaient subi une castration radiothérapique. Il est donc certain que des ovaires sclérosés par les rayons, comme d'ailleurs des ovaires ayant subi l'involution sénile, peuvent être le siège d'une colonisation par des cellules tumorales.

TURUNEN, en 1955, observait que « ces tumeurs, plus souvent que les autres néoplasies ovariennes — si l'on veut bien faire abstraction des tumeurs des cellules sécrétantes — causent des troubles menstruels et des hémorragies post-ménopausiques ». Sur 12 malades, il n'en trouva que 4 qui demeuraient régulièrement réglées, 2 ménopausées faisaient des métrorragies, 2 autres des hémorragies irrégulières plus minimes et 3 malades étaient aménorrhéiques depuis deux à six mois. L'auteur constata à l'intervention que ces troubles coïncidaient en général avec des tumeurs de KRUKENBERG typiques, c'est-à-dire où le tissu conjonctif de la tumeur était abondant. Les cas où la tumeur métastatique revêtait l'aspect d'un adénocarcinome nodulaire ne présentaient pas de troubles menstruels. L'auteur concluait, dès 1940, en mettant l'accent sur les perturbations hormonales causées dans la majorité des cas par les « tumeurs de KRUKENBERG ».

Ajoutons enfin que les métrorragies sont souvent accompagnées d'écoulements leucorrhéiques parfois très abondants.

— LES DOULEURS

Des douleurs sont fréquemment accusées par les malades :

- parfois, c'est une dysménorrhée qui apparaît ou s'aggrave : comme, c'est souvent le cas quand existent des métrorragies ;
- ailleurs, simple pesanteur abdomino-pelvienne ;

- soit douleurs vives survenant par crises paroxystiques avec vomissements, évoquant des accidents de torsion subaiguë au niveau d'une des masses ovariennes ;
- soit enfin, et c'est un caractère souvent noté, sous forme de douleurs lombaires à irradiation fessière, volontiers crurale et jambière postérieure : parfois véritable névralgie sciatique. Un tel symptôme peut, il est vrai, faire redouter une extension du cancer avec métastase osseuse ou épидурite néoplasique, comme on a pu en découvrir à l'autopsie ;
- encore, un syndrome douloureux abdominal peut être en relation avec un trouble du transit.

— LES TROUBLES DIGESTIFS

Presque constants, ils sont en effet dans quelques cas d'une surprenante intensité. On serait certes tenté de les imputer à l'origine digestive de la métastase ; mais nous voulons parler du syndrome émetisant constaté chez quelques-unes de ces malades, qui, par son intensité et son retentissement biologique, les conduit en quelques semaines à la cachexie : et nous pensons tout particulièrement à notre *observation n° 1* où la patiente fut miraculeusement guérie de ses vomissements après la simple ablation des deux tumeurs — elle ne présentait aucun signe clinique ou radiologique de récédive de son cancer gastrique et son alimentation put être reprise normalement dès le surlendemain de l'intervention ; l'appétit était revenu ; la reprise de poids fut rapide : un tel syndrome susceptible de répondre à la seule castration paraît bien lié à l'existence des tumeurs ovariennes.

— L'ASCITE

C'est un élément qui ne manque guère au tableau, et, si elle n'est pas toujours cliniquement décelable, elle est presque constante à l'intervention (Mlle GAUTHIER-VILLARS). JARCHO la retrouve 5 fois sur 10 cas ; KARSCH, dans 47,3 % des cas.

Parfois prédominante, elle distend l'abdomen d'un vaste épanchement libre, responsable de la gêne à l'effort et de l'essoufflement observés par exemple chez notre malade n° 7.

— LES TROUBLES DE L'ÉTAT GÉNÉRAL

Quant aux *troubles de l'état général*, ils sont manifestes devant un amaigrissement qui se chiffre le plus souvent par des dizaines de kilos : jamais « cachexie ovarienne » ne fut mieux réalisée. Rappelons que notre *malade n° 1* avait 900.000 globules rouges par mm³ lorsqu'elle fut admise à la Salpêtrière.

B) LES DONNEES DE L'EXAMEN PHYSIQUE

Elles ne sont pas à négliger non plus :

L'aspect amaigri de la patiente, contrastant avec un abdomen volontiers volumineux, laisse d'emblée une impression pronostique péjorative.

Sous une ascite dont l'importance est variable, on perçoit une ou deux masses abdominales fermes, remontant souvent à l'ombilic ou au delà, l'une plus haute en situation abdominale et très mobile — elle peut disparaître par intermittence —, l'autre plus basse, pelvienne et parfois fixée ; la tumeur mobile peut donner l'impression classique du « glaçon » ; parfois, la ponction sera nécessaire pour préciser leur volume ainsi que l'absence d'hypertrophie du foie et de la rate ; parfois au contraire, elles sont aisément localisées sous une paroi amaigrie et dépressible. Elles sont habituellement indolentes.

L'exploration vaginale va montrer au spéculum un col sain ; au toucher, il paraît souvent ascensionné et dévié. FRANKL avait insisté sur la valeur d'une induration ligueuse prédominant sur les deux côtés du col et témoin d'une infiltration néoplasique par voie lymphatique. Elle est, en fait, exceptionnellement retrouvée.

Le corps utérin est souvent difficile à délimiter, rejeté assez fréquemment en avant ou latéralement par l'une des tumeurs ovariennes, ou attiré par l'autre.

La perception d'un noyau métastatique du Douglas n'est pas exceptionnelle (PALMER, en 1910, sur 200 femmes, atteintes de cancer gastrique, trouvait ainsi 8 métastases du Douglas).

Le toucher rectal donne souvent de meilleurs renseignements sur la topographie des tumeurs génitales ; il apporte parfois la notion d'une infiltration en croissant à concavité postérieure enserrant la face antérieure du conduit (observation de RUNYEON) qui a pu être prise à tort pour une sténose intrinsèque, et que nous interpréterions volontiers comme une infiltration néoplasique des utéro-sacrés.

Il va de soi que la recherche d'un hydrothorax, la palpation des aires ganglionnaires, des seins, de l'épigastre, s'imposeront, dans le double but de rechercher un cancer primitif et d'en mesurer le degré d'évolution — ou les signes d'une récurrence s'il existait un cancer connu antérieurement opéré.

II. — LA LISTE DES FORMES CLINIQUES

C'est celle des erreurs de diagnostic possibles ; pour des raisons de fréquence, en effet, on pense plus volontiers :

— Chez une robuste quadragénaire, devant une ascite volumineuse, un amaigrissement, des nausées matinales, à une cirrhose éthylique, comme chez cette honnête cultivatrice qui avouait modestement son litre de vin quotidien et dont SERRE, GUIBERT, NÈGRE et PASCOET rapportèrent l'histoire à la *Société de Gastro-Entérologie*.

— Chez une jeune fille de dix-huit ans, aménorrhéique depuis plusieurs mois, dont le ventre prend progressivement de l'ampleur et qui vomit, l'entourage avait tôt fait de soupçonner une grossesse malgré les dénégations de la patiente : c'est l'observation de FALK (1955).

— Chez une jeune mère de famille, la même éventualité peut conduire à une erreur plus longtemps prolongée, pour peu qu'elle consulte tardivement ou ne soit examinée que superficiellement.

— Que la malade soit authentiquement enceinte, cas non exceptionnel, et la tumeur peut être prise pour un kyste ovarien associé, voire être méconnue comme dans cette observation de VAPTZAROFF, où le médecin ne voyant pas venir le deuxième jumeau qu'il attendait, conduisit sa patiente à l'hôpital où la laparotomie permit d'extraire une tumeur de KRUKENBERG.

Il faut ajouter que, du fait de l'extrême gravité de cette association, bien peu d'enfants naissent vivants, la grossesse étant en général interrompue plus ou moins tôt dans son évolution. Notons en passant la curieuse observation de Mme MICHAUX (thèse, 1952), où la malade au terme d'une onzième grossesse met au monde un malformé hermaphrodite. Un mois plus tard, l'intervention conduite à double équipe par AMELINE et HUGUIER permit d'enlever un cancer étendu de l'estomac et la double tumeur ovarienne reconnue pendant la gestation.

— La survenue de « vomissements incoercibles » au début d'une troisième grossesse conduisit la malade de MOBASSERI à la maternité de Saint-Antoine, puis à Broussais, où elle fut confiée au Professeur MILLIEZ pour une hyperazotémie avec hypochlorémie et une telle altération de l'état général qu'un avortement thérapeutique fut décidé : il amena un soulagement de huit mois, puis le décès survint dans un tableau de carcinose généralisée, précédé de peu par la reprise des troubles digestifs.

— Parfois enfin, des malades âgées viennent se plaindre d'une incontinence d'urine d'apparition récente ou de la survenue d'un prolapsus génital : on comprend qu'une ascite ouvrant le Douglas et pesant, ainsi que les tumeurs ovariennes, sur un plancher périnéal affaibli, puisse favoriser l'extériorisation d'un prolapsus.

L'incontinence d'urine à l'effort peut n'être qu'une infirmité associée, de façon assez banale, à celui-ci. Cependant, dans une obser-

vation (n° 3) de LINARD, l'incontinence dont se plaignait une femme de soixante et un ans, opérée deux ans auparavant d'un cancer du sein droit, était liée à une infiltration étendue de la vessie particulièrement de la région cervico-trigonale. Une cystoscopie en avait fait le diagnostic.

Encore faut-il s'assurer qu'il ne s'agit pas d'une hydroporrhée d'origine génitale comme celle observée par PATOIR et LEMAITRE (*Société d'Obstétrique et de Gynécologie de Lille*, 1955) chez une malade où ils purent, grâce à la coelioscopie, reconnaître avant l'intervention un épithélioma de la trompe droite métastaté à l'ovaire homologue.

Des formes à début aigu ont été décrites :

- une hémorragie intra-péritonéale grave, apparue brutalement, chez une jeune femme présentant depuis quelque temps une aménorrhée et quelques métrorragies provoquées, conduisit MOIROUD au diagnostic pré-opératoire de torsion de kyste ovarien, d'autant qu'il percevait difficilement sous la paroi contracturée une masse hypogastrique très douloureuse. Il trouva une double tumeur ovarienne, métastase d'un épithélioma du sein gauche opéré six ans auparavant ;
- c'est également une torsion de l'ovaire droit tumoral qui conduisit à l'intervention la malade de l'observation n° 2 d'ALPERINE ;
- c'est une occlusion aiguë qui fut révélatrice dans l'observation publiée par MONDOR, Mlle GAUTHIER-VILLARS et MONSAINGEON, en 1938 ;
- c'est encore une torsion aiguë qui est décrite dans la publication de CROUSSE et DUPONT (1935).

Nous venons d'envisager quelques aspects cliniques de la forme tumorale des métastases ovariennes. Il reste à les replacer dans leur cadre : l'évolution d'un cancer viscéral.

III. — LE CANCER PRIMITIF ET SES RAPPORTS AVEC LA TUMEUR DE L'OVAIRE

Nous conserverons, dans cette brève analyse, le plan établi par KARSCH et fondé sur une discrimination topographique :

A) LA TUMEUR DE L'OVAIRE METASTATIQUE D'UN CANCER EXTRA-ABDOMINAL

1° C'est essentiellement le cancer du sein, de loin le plus souvent responsable (nous nous sommes déjà expliqués sur la fréquence crois-

sante de cette métastase due à la découverte histologique de formes inapparentes).

La tumeur ovarienne peut elle-même atteindre un volume suffisant pour amener la malade à consulter : ce sont ces formes que l'on connaissait depuis longtemps. AMELINE, en 1949, en rapportait une très belle observation : une femme de cinquante-huit ans revenait trois ans et demi après avoir subi l'ablation du sein droit, se plaignant de douleurs abdominales. Voici son compte rendu opératoire :

« On découvre une minime ascite (insoupçonnée à l'examen clinique) et deux énormes tumeurs ovariennes dures et mobiles. Nous notons que les pédicules utéro-ovariens sont infiltrés, que le mésocôlon pelvien est dur et épaissi... Hystérectomie de gauche à droite. »

« Les deux tumeurs sont... dures, irrégulières, mamelonnées, du volume d'un poing à gauche, d'un melon à droite... » L'histologiste témoigne d'une « récurrence métastatique de néoplasme du sein opéré, avec propagation utérine et association à une endométriose utérine ». Ajoutons que le cancer primitif était un squirrhe ayant déjà envahi un gros ganglion axillaire. A propos de cette observation, AMELINE cite le cas de KRUGER, où la tumeur ovarienne pesait 4.550 grammes !

— QUELS SONT LES CANCERS DU SEIN SUSCEPTIBLES DE MÉTASTASER A L'OVAIRE ?

Tous : épithélioma atypique infiltrant ; squirrhe ; épithélioma polymorphe ; épithélioma colloïde.

La métastase, dit AMELINE, « ne réalise pas toujours l'aspect en plage ou bien des nodules à structure alvéolaire ou tubulée ».

KARSCH, sur 18 métastases, trouve comme tumeur primitive :

- 11 fois, un épithélioma atypique ;
- 5 squirrhes ;
- 1 adénocarcinome ;
- 1 maladie de Paget.

— QUEL EST LE TEMPS QUI S'ÉCOULE D'ORDINAIRE ENTRE LES DEUX LOCALISATIONS ?

Classiquement, la mammectomie précède de trois à dix ans la métastase ovarienne. En fait, ce délai est souvent plus court : un an dans une observation de LINARD, dans une observation de MARTIN, dix mois chez une malade de SOUPAULT, un mois dans un cas de DARGENT.

KARSCH rapporte trois observations intéressantes, qui montrent bien l'impossibilité de porter un pronostic exact : trois femmes ayant

subi une ablation large du sein encadrée de radiothérapie à haute dose, demeurent sans signes de récurrence respectivement pendant dix-neuf, quatorze et douze ans, quand en quelques mois apparaissent des métastases multiples, osseuses en particulier, avec fractures spontanées, et un déclin rapide de l'état général : dans un cas, le diagnostic de cancer métastatique de l'ovaire est évoqué cliniquement. Dans les trois cas, il est vérifié à l'autopsie.

— LE PRONOSTIC DE CETTE LOCALISATION

Il reste extrêmement sévère, puisque la survie moyenne serait de huit mois pour LINARD ; treize mois pour SOUPAULT.

MARTIN cite cependant le cas — heureux mais exceptionnel — de l'une de ses malades en vie et sans signe de récurrence six ans et demi après l'hystérectomie et sept ans et demi après l'ablation du sein.

Il paraît, en effet, impossible de séparer le pronostic du cancer ovarien secondaire de celui de la tumeur primitive qui lui a donné naissance : il est hors de doute que l'existence d'autres localisations témoignant d'une généralisation cancéreuse, la constatation opératoire (comme dans le cas d'AMELINE) ou histologique d'une extension lymphatique et ganglionnaire, ne peuvent avoir qu'un pronostic fatal : or, les ganglions rétro-péritonéaux et aortiques sont trouvés envahis par KARSCH dans 11 de ses 18 cas. Sur les 3 malades de LINARD, la première est trouvée porteuse d'une carcinose pelvienne diffuse envahissant la vessie ; la seconde meurt d'une généralisation dans laquelle la métastase ovarienne n'est qu'un épiphénomène ; la troisième est décédée d'une métastase cérébrale et ce n'est qu'à l'autopsie que l'on a découvert une localisation ovarienne — ainsi que plusieurs noyaux métastatiques sur le foie.

Il en est de même chez deux des malades de MARTIN : chez l'une, les ganglions pelviens sont envahis ; chez l'autre, il existe une telle infiltration du paramètre droit que l'uretère doit être sectionné et réimplanté, et la malade est en pleine récurrence vingt mois plus tard.

Seules pourraient laisser espérer une guérison, ou tout au moins une survie prolongée, les tumeurs ovariennes, métastases isolées du cancer du sein : or, l'éloignement de ces deux organes, l'absence de transmission directe possible des cellules néoplasiques, rendent cette éventualité extrêmement improbable.

— QUELLE EST EN EFFET LA VOIE D'INVASION DE L'OVAIRE ?

L'implantation directe de cellules néoplasiques sur la surface de la glande ne peut être admise que lorsque existent des greffes péritonéales (1 cas sur 18 dans la statistique de KARSCH).

Par contre, l'envahissement si souvent retrouvé des ganglions rétro-péritonéaux, comme la présence de cellules néoplasiques visibles dans les lymphatiques de l'ovaire, permet de conclure à une propagation par voie lymphatique dans la majorité des cas (11 sur 18 : KARSCH).

SCHMINCKE, en 1914, disséquant le cadavre d'une femme morte d'un cancer mammaire métastasé aux deux ovaires, avait ainsi suivi la coulée lymphatique rétrograde depuis le sein gauche jusqu'aux deux ovaires, à travers la plèvre, le diaphragme et la région lombaire.

AMELINE cite à ce propos les travaux de GLOCKNER (1904), PFANNENSTIEL (1905), SCHILLER (1925). Il ajoute : « SOUPAULT, DUPERRAT et BÉNASSY avaient observé des traînées blanches de lymphangite sous-péritonéale. FRANKL et son élève SCARPITTI, ont précisé cette voie rétrograde qui emprunte l'espace intercostal, la chaîne mammaire interne, les hiatus du diaphragme, les lymphatiques lombaires latéraux, les pédicules utéro-ovariens. » Une coulée néoplasique analogue dont le point de départ était un cancer du sein antérieurement opéré, et l'accident révélateur, la dysphagie entraînée par la médiastinite cancéreuse, a été découverte par LORTAT et ROBERT (cités par MARTIN) six ans après la mammectomie.

Toutefois, sur 18 observations, KARSCH trouve trois fois des métastases multiples et des cellules néoplasiques dans les vaisseaux sanguins de l'ovaire, ce qui lui permet de conclure dans ces cas à une propagation par voie sanguine : de telles constatations font considérer comme dénuées de fondement les discussions acharnées des pathogénistes sur le mécanisme des métastases ovariennes : coulée néoplasique, envahissement lymphatique rétrograde, apport de cellules par voie sanguine, greffes multiples du péritoine et des ovaires, tout semble pouvoir être observé. Et si, du fait d'un « ovariotropisme » encore mal expliqué et sur lequel nous reviendrons, la localisation ovarienne apparaît fréquente, elle semble bien rarement isolée.

2° *Le poumon est beaucoup plus rarement* à l'origine de métastases ovariennes : KARSCH, sur 157 cancers bronchiques, ne trouve que 2 de ces métastases : un cancer épidermoïde et un adénocarcinome en sont responsables ; dans les deux cas, un seul ovaire est atteint et les viscères abdominaux sont indemnes, mais dans l'un des deux cas les ganglions péri-aortiques sont envahis : on peut donc retenir comme mode de propagation soit la voie lymphatique, soit la voie sanguine.

3° *Enfin KARSCH cite une métastase rarissime d'un méningiome.* d'ailleurs point de départ d'une généralisation, sans doute par voie sanguine.

4° BOUTTIER, dans sa thèse de 1955, cite la possibilité de métastase ovarienne de tumeurs *des glandes salivaires*.

B) PARMI LES VISCERES ABDOMINAUX SANS RAPPORT DE CONTIGUITE AVEC LES OVAIRES

1) L'ESTOMAC

Il apparaît comme le plus grand pourvoyeur de métastases : 11 sur 204 cancers dans la statistique de KARSCH, dont 8 métastases typiques et 3 tumeurs de KRUKENBERG.

— QUEL EST LE TYPE DE CANCER GASTRIQUE LE PLUS SOUVENT RENCONTRÉ ?

Tous les types d'épithéliomas digestifs, typiques ou atypiques, peuvent métastaser à l'ovaire.

Cependant, les caractères cliniques, radiologiques et anatomo-pathologiques le plus souvent rencontrés sont ceux de cancers infiltrants de l'estomac, bien étudiés dans un article de DUPUY (*Gazette Médicale de France*, 1957), auquel nous empruntons la description résumée des deux variétés essentielles :

1° La limite plastique :

- caractérisée en son début par une raideur localisée, élastique ou non, siégeant sur la petite courbure et souvent sur le segment pré-pylorique ;
- un encastrement de la petite courbure pré-pylorique avec ou sans niche sur le fond de l'encastrement ;
- une niche encastree de la grande courbure, dans un certain nombre de cas.

Anatomiquement, la paroi gastrique est épaissie, d'une dureté cartilagineuse. Au microscope, il s'agit d'un épithélioma atypique mucipare ou infiltrant à cellules disséminées accompagnées d'une prolifération intense du tissu fibreux. La sclérose intéresse toutes les couches. Les cellules néoplasiques semblent apparaître dans les couches profondes de la muqueuse et envahissent la sous-muqueuse par infiltration discrète ; leur cytoplasme n'a pas toujours le même aspect : le plus caractéristique est réalisé par les cellules en bagues à chaton. Le mucus reste ordinairement inclus dans les cellules.

2° Le cancer colloïde, au contraire, cliniquement et radiologiquement identique, est un cancer infiltrant dont le stroma est imprégné de substance mucicarminophile où flottent littéralement les tubes glandulaires distendus par leurs produits de sécrétion muqueuse, des ves-

tiges des glandes épithéliomateuses plus ou moins morcelées, et des cellules indépendantes souvent mucipares en bague à chaton.

3° Enfin, tous les intermédiaires peuvent s'observer entre ces cancers colloïdes typiques, et le cancer colloïde associé à une importante fibrose dont l'aspect histologique est moins caractéristique. Et dans toutes les formes d'épithéliomas gastriques... dans bien des cas, on note des zones colloïdes localisées.

Quoi qu'il en soit, ces cancers non végétants dont l'évolution est volontiers assez longue, s'accompagnent avec prédilection de localisations multiples étagées sur le tube digestif et sténosantes, fait non exceptionnellement associé à une tumeur de KRUKENBERG.

Le diagnostic en est particulièrement difficile à la période de début (fait sur lequel ont insisté LEIBOVICI et GUTTMANN), ce qui explique le caractère négatif des recherches pendant un temps assez long, comme dans notre *observation n° 2* ou comme dans celle de FENNEL où, sur l'insistance de l'anatomo-pathologiste, l'exploration de l'estomac fut poursuivie sans résultat pendant deux ans par tous les procédés (radiographies en série, tubage, gastroscopie), la tumeur se révélant brusquement trois mois après la dernière gastroscopie négative.

On sait que l'on a invoqué, pour expliquer la présence de cellules mucipares au niveau de l'estomac, une métaplasie de type intestinal. Le même phénomène est admis à l'origine des carcinoïdes de l'estomac, et MASSON et MARTIN, en 1928, rapportaient le cas d'une femme de quarante et un ans opérée d'un néoplasme de ce type et six mois plus tard d'une double tumeur ovarienne métastatique : dans la tumeur gastrique, comme dans les ovaires, l'argumentation mettait en évidence les cellules de Kultschitzky, avec leurs granulations basales.

— LE DÉLAI QUI SÉPARE LES DEUX TUMEURS

Il est extrêmement variable : dans nombre d'observations, la tumeur ovarienne suit la gastrectomie de quelques mois ; parfois de plusieurs années (dans une observation de CHOMÉ et BOILEAU, le délai fut de huit ans entre les deux lésions ; la tumeur primitive était un épithélioma cylindrique glandulaire du type lieberkühnien, la tumeur secondaire un Krukenberg typique). (Bien qu'il n'y ait eu aucun signe de dissémination péritonéale ni lymphatique lors de l'hystérectomie, la malade mourut quelques mois plus tard avec de volumineuses métastases ganglionnaires.)

A l'inverse, nous avons vu que le cancer gastrique peut échapper aux recherches pendant deux ans (FENNEL), huit ans (observation de GUTTMANN, rapportée par MOBASSERI), douze ans (cas d'ISIDOR).

Une telle évolution est conforme à ce que GUTTMANN nous a appris sur le cancer « *in situ* » et le cancer au début des sujets jeunes (thèse de GILLOT, Paris, 1952).

— LA DURÉE DE LA SURVIE

Elle reste très brève dans la majorité des publications : dans les 17 observations de BERNIER et BONENFANT, elle atteint douze mois au maximum ; les survies de un à deux mois sont fréquentes ; la moyenne est à peine supérieure à cinq mois.

Mlle GAUTHIER-VILLARS écrivait en 1927 : « L'évolution est de durée variable, mais se fait toujours vers la mort. Si la lésion primitive a été opérée antérieurement, la localisation ovarienne marque la période de généralisation cancéreuse et précède de peu la fin. Si la localisation génitale est cliniquement primitive en apparence, l'intervention est rapidement suivie d'une phase de troubles digestifs qui entraînent la mort... Il semble que les cas de survie appréciable soient plutôt ceux où la localisation ovarienne elle-même est tardive. »

Elle admettait cependant l'existence de quelques survies prolongées : quatre ans et demi, six ans, douze ans. Pour LINARD, le pronostic serait plus grave que pour le cancer du sein. Sa sévérité inspirait à JARCHO, en 1938, ces conclusions désabusées : « Quand un diagnostic de cancer secondaire de l'ovaire du type KRUKENBERG est posé, je considère que la chirurgie radicale est contre-indiquée. L'envahissement des ganglions lymphatiques par la tumeur primitive est si avancé que la chirurgie ne peut être curatrice... elle ne serait indiquée que pour soulager des troubles de compression. »

La même année, NOVAK écrivait : « Le pronostic des tumeurs secondaires de KRUKENBERG habituelles est pratiquement désespéré, comme l'indique l'évolution de nos observations. C'est ce que l'on peut attendre de cancers qui ont déjà atteint le stade de la dissémination lymphatique nécessaire au transport des cellules de l'estomac jusqu'aux ovaires... — si l'on admet que telle est bien la voie qu'elles empruntent. »

« Pratiquement désespéré », tel semble être en effet le pronostic, sous réserve de quelques survies prolongées pouvant atteindre et même dépasser dix ans, sans que pour cela on puisse parler de guérison, puisque nous venons de voir que la révélation du cancer primitif pouvait attendre aussi longtemps.

— LE CHEMINEMENT DES CELLULES NÉOPLASIQUES

Il se fait par voie lymphatique, pour NOVAK et de nombreux auteurs ; cependant, c'est à propos de l'estomac que la greffe directe a été le plus ardemment défendue.

KARSCH, se fondant sur les constatations anatomiques, donne comme voie de propagation vraisemblable, sur 8 métastases de cancers gastriques :

- la voie lymphatique ou sanguine, dans 2 cas, les cellules cancéreuses étant trouvées dans les lumières des vaisseaux aussi bien lymphatiques que sanguins ;
- la voie lymphatique ou péritonéale comme également vraisemblables dans 2 cas (cellules dans les lymphatiques, noyaux métastatiques sur le péritoine et à la surface des ovaires) ;
- la voie péritonéale très probable dans un cas.

Ici encore, il semble qu'un éclectisme rationnel corresponde le mieux à la réalité des faits.

2) L'INTESTIN GRÊLE

Malgré la relative rareté de ce cancer comparée à la fréquence des épithéliomas gastriques et coliques, il peut être trouvé à l'origine de métastases ovariennes : 8 fois sur les 365 tumeurs secondaires d'origine digestive dénombrées par Mlle GAUTHIER-VILLARS.

BENNET et DOUGLAS ont rapporté l'observation d'un cancer annulaire primitif du jéjunum ayant déterminé une double métastase ovarienne. MONDOR, MONSAINGEON et Mlle GAUTHIER-VILLARS, celle d'un épithélioma atypique du grêle avec cellules en chaton de bague, dans la sous-muqueuse, accompagnée d'une hyperplasie fibreuse qui rappelle l'aspect de la linite plastique, associée à une tumeur de KRUKENBERG.

Il faut toutefois rappeler à ce propos ce que nous venons de dire sur les métastases de la linite plastique, volontiers étagées sur le tube digestif. Ainsi que les observations d'ESTRADE : une double métastase avec cellules « en chaton de bague », étagée sur le grêle d'un homme de soixante-dix ans atteint d'un cancer juxta-cardial ; une femme de soixante-sept ans guérie deux ans avant par la radiothérapie d'un cancer du col utérin et qui, sans aucun signe de récurrence locale, fait une occlusion sur deux rétrécissements métastatiques étagés du grêle (histologie : cancer malpighien intermédiaire identique au cancer primitif).

Nous voulons citer encore l'intéressante publication de : DE CASTRO, DOCKERTY et MAYO (S.G.O., 1957) sur les tumeurs métastatiques du grêle dont ils réunissent 25 observations tirées de la littérature et 26 de la Mayo Clinic : la majorité (8, soit près du tiers) sont originaires de cancers du col utérin, les autres du sigmoïde, du rectum, de l'estomac, de l'ovaire, du rein, de la peau. MASSON incrimine

minait également comme cancer primitif susceptible de métastaser à l'intestin grêle : le poumon et le sein. Toutes ces observations ne sont pas sans quelque parenté avec les tumeurs ovariennes métastatiques, précisément des mêmes viscères : elles les rappellent par leur aspect histologique parfois, par leur gravité pronostique souvent, par les problèmes pathogéniques qu'elles soulèvent. Dans les deux cas, il faut souligner la rareté de l'atteinte hépatique, bien que la voie sanguine soit souvent incriminée.

Aussi, avant d'admettre le caractère primitif d'une tumeur du grêle, lorsque l'intervention la découvre, associée à une double métastase ovarienne, il convient de faire une réserve sur la possibilité de deux localisations originaires d'un autre cancer.

3) LES CANCERS COLIQUES DE SIÈGE EXTRA-PELVIEU

Ils paraissent moins souvent responsables d'une tumeur ovarienne que ceux du recto-sigmoïde ou du cæcum.

C'est qu'ils sont dans l'ensemble moins fréquents si l'on en croit en particulier la statistique de GRUNNEL, rapportée par ROUX et CARCASSONNE, et qui porte sur 1.220 tumeurs coliques.

Elle donne au cancer du côlon droit une fréquence de 17,2 %, dont 5,1 % pour le cæcum :

— ascendant : 6,3 % ;

— angle droit : 2 %.

Le transverse groupe 8,8 % des cancers coliques.

Le côlon gauche : 39,5 % du total, avec :

— angle gauche : 2,9 % ;

— ascendant : 6,9 % ;

— sigmoïde : 26,7 %.

Le sigmoïde paraît donc représenter dans l'ensemble le quart des cancers coliques, rectum excepté.

— LE TYPE HISTOLOGIQUE

Typiques, atypiques ou colloïdes, il ne semble pas que l'on puisse attribuer une fréquence plus grande à tel ou tel type histologique, dans la localisation ovarienne.

Par contre, l'existence d'un envahissement du système veineux est souvent signalée : FISCHER et TURNBULL, en 1955, faisant des coupes des parois veineuses et des frottis systématiques sur le sang recueilli dans la veine mésentérique préalablement ligaturée lors de l'exérèse de cancers coliques, insistèrent sur la présence fréquente de cet

envahissement : soit sous forme de cellules libres dans le sang veineux, soit sous forme d'oblitérations veineuses tumorales.

Ils constatèrent ce fait 5 fois sur 14 cancers du rectum, 3 fois sur 3 cancers du côlon transverse.

Comparant ces résultats avec l'extension locale du cancer, telle que permet de l'apprécier la classification de DUKE, ils arrivaient aux résultats suivants :

— 5 cancers du groupe A (tumeur limitée aux couches musculaires de l'intestin) : pas de thrombus tumoral ; cellules libres dans 1 cas ;

— 15 cancers du groupe B (extension à la graisse péricolique) : 5 fois les veines sont oblitérées par les cellules tumorales, 6 fois il y a des cellules libres dans le sang ;

— 5 cancers de la classe C (ganglions lymphatiques envahis) : 2 oblitérations veineuses par des métastases tumorales, 1 fois des cellules circulantes.

Il n'y a donc pas un parallélisme absolu entre l'envahissement veineux et l'extension en profondeur du cancer. D'ailleurs, la présence de thrombus tumoraux dans les veines ne prouve pas que le cancer métastase par voie veineuse : la présence de cellules libres aurait davantage de valeur. La propagation par voie lymphatique ou à travers la séreuse péritonéale serait, au contraire, le fait de cancers de la classe C. Notons que, dans 3 cas de cancers sous-hépatiques, KARSCH constate l'existence d'une carcinose péritonéale diffuse avec ascite et envahissement ganglionnaire : il est difficile de ce fait de déterminer le mode de propagation à l'ovaire dans ces cas : péritonéal, lymphatique ou veineux.

— LE PRONOSTIC

Le pronostic de ces tumeurs ne paraît guère meilleur que celui des métastases d'origine gastrique :

La survie du cancer du transverse citée par BERNIER et BONENFANT est de six mois.

La première malade d'ALPERINE survit un an à l'extirpation, à un mois d'intervalle, d'une métastase ovarienne bilatérale et d'une tumeur colique gauche propagée à l'intestin grêle.

La malade de HAMANT est porteuse d'un squirrhe du côlon descendant qui s'avère inextirpable lorsqu'elle est reconnue et explorée un mois après l'hystérectomie.

— La malade de BERENS, âgée de trente-neuf ans, d'abord opérée d'un cancer de l'angle droit, ne peut bénéficier deux ans plus tard

que d'une dérivation pour une récidue sur l'intestin grêle accompagnée d'une masse ovarienne inextirpable.

Le pronostic paraît donc dans l'ensemble très sombre du fait de l'extension atteinte par le cancer primitif lorsque la tumeur ovarienne est reconnue : nos propres observations ne sont pas plus encourageantes.

Un autre problème ne peut être passé sous silence, car il est étroitement lié à celui des métastases : c'est la question des cancers doubles. Il ne s'agit pas ici des cancers coliques multiples qui nous paraissent sortir du cadre de cet exposé — si intéressante que soit cette question du point de vue cancérologique (nous nous contenterons de citer à ce propos une observation de CHARRIER et GOSSET : cancers coliques étagés développés sur une polypose recto-colique chez une jeune fille morte deux ans plus tard d'un cancer de l'ovaire).

— MAIS DES CANCERS ASSOCIÉS COLIQUES ET OVARIENS

Etudiés en 1949 par JOYEUX, dans la *Presse Médicale* : l'auteur rapporte 4 observations personnelles :

— La première est celle d'une femme de soixante et un ans opérée en même temps d'une tumeur solide de l'ovaire droit, maligne (mais les éléments néoplasiques sont presque totalement nécrosés si bien que le type histologique en est difficile à affirmer) et d'un épithélioma colloïde du sigmoïde.

— Sa seconde malade, à soixante-cinq ans, est opérée successivement d'un épithélioma cylindrique du sigmoïde avec métastases ganglionnaires — et un an plus tard d'une tumeur annexielle gauche déjà métastasée au péritoine : épithélioma cylindrique végétant considéré comme un cancer germinatif primitif de l'ovaire.

— La troisième a trente ans, un cancer de l'ovaire droit, des métastases épiploïques et une virole sur le sigmoïde : celle-ci est le fait d'un cancer cylindrique très actif et infiltrant toute la paroi ; l'ovaire et le noyau épiploïque sont considérés comme un épithélioma germinatif d'origine génitale, très mucipare.

— La dernière, à quarante et un ans, est colectomisée pour un épithélioma cylindrique pseudo-glandulaire très actif et infiltrant du côlon descendant : elle est castrée un an plus tard pour une double tumeur ovarienne ; le péritoine pariétal postérieur est alors envahi. Les deux tumeurs ovariennes en nécrose très avancée sont formées de cellules épithéliales cylindriques très actives constituant de nombreuses formations pseudo-glandulaires. JOYEUX conclut ici encore à un épithélioma germinatif de l'ovaire.

L'auteur rapproche ces quatre observations de deux autres rapportées précédemment par LEROUX, BERGERET et KERNEIS :

— Une femme de cinquante-six ans opérée par BERGERET d'un squirrhe du côlon gauche (épithélioma glandulaire typique) et d'un épithélioma kystique végétant de l'ovaire gauche.

— Une malade de quarante-six ans opérée d'un cancer du rectum de type lieberkühnien et d'un épithélioma kystique végétant de l'ovaire gauche.

Frappé à la fois par la fréquence de ces coïncidences et par les différences histologiques existant entre les deux tumeurs, il écarte formellement dans ces cas le diagnostic de « tumeur de KRUKENBERG ».

Ces observations soulignent les difficultés du diagnostic clinique, opératoire et histologique de telles associations : il est en effet très délicat d'interpréter l'histologie de ces tumeurs ovariennes qui présentent parfois des plages de nécrose étendue, comme c'est le cas de la première et de la quatrième malade de JOYEUX. On sait en outre combien le type de la métastase peut différer de celui de la tumeur primitive. Enfin, la gravité de ces associations ne le cède en rien à celle des métastases : à tel point que le chirurgien de Montpellier concluait : « En somme, les tumeurs paraissent anatomiquement et histologiquement indépendantes. Il semble cependant exister un lien fonctionnel entre les deux. Mais plutôt que de donner l'influence prépondérante au cancer digestif, il paraît plus logique d'admettre, étant données les relations ovaro-digestives bien connues, l'action primordiale de l'ovaire sur le côlon. » Et l'auteur dégageait deux conclusions pratiques :

— « Au point de vue prophylactique, en présence d'un cancer isolé du côlon gauche, l'ovariectomie double s'impose à n'importe quel âge, plus encore peut-être chez la femme jeune que chez la femme âgée.

La castration met la malade à l'abri de l'évolution ultérieure et fatale du cancer de l'ovaire. Dans tous les cas, elle supprime l'action néfaste semble-t-il des glandes génitales... Cette notion pratique demanderait pour être généralisée des bases plus solides, l'apport notamment d'observations identiques aux nôtres. »

— « Du point de vue curatif, il est difficile d'espérer en une guérison par la castration et la colectomie. La survie ne sera notable que si le chirurgien arrive de bonne heure pour enlever des lésions encore à leur début. La radiothérapie complémentaire ne sera qu'un frein bien léger à l'évolution des cellules cancéreuses métastatiques. Faut-il espérer en l'hormonothérapie ? L'avenir seul permettra de le dire. Il est permis d'y penser. »

Si nous avons tenu à faire une longue citation de ces conclusions intéressantes mais qui ne paraissent pas avoir été communément suivies, c'est que l'on peut discuter dans nos deux dernières observations d'une dualité de nature entre la tumeur ovarienne et le cancer colique : l'anatomo-pathologiste n'ayant pu se prononcer formellement dans l'un ni l'autre sens. Et il apparaît que la nature et la pathogénie des cancers multiples aient été aussi discutées que celles des métastases : que l'on parle ici d'« interdépendance réactionnelle ovaro-digestive » pour expliquer une fréquente association tumorale, et ailleurs d'« ovariotropisme » pour justifier des métastases préférentielles à l'ovaire, il pourrait ne s'agir que des deux faces d'un même problème.

Il semble que les recherches doivent être poussées dans ce sens, encouragées par les résultats déjà entrevus dans le chapitre parallèle des corrélations ovaro-mammaires. La connaissance des influences hormonales sur le cancer du sein nous a amené à mieux connaître les tumeurs ovariennes métastatiques. Ne peut-on espérer voir un jour la question — connue depuis plus d'un siècle — des métastases ovariennes digestives s'éclairer de données nouvelles sur le déterminisme hormonal du cancer ? C'est ce que suggérait en 1949 l'article de JOYEUX.

4) MÉTASTASES DES AUTRES VISCÈRES ABDOMINAUX

On ne peut qu'être frappé par la beaucoup plus grande rareté des *métastases des autres viscères abdominaux*.

Le foie :

Un cholangiome (KARSCH) ayant donné de petits noyaux tumoraux sur les deux ovaires.

Les voies biliaires :

GRIFFON et LEVEN, en 1899, décrivent déjà un cancer alvéolaire à cellules atypiques de type colloïde, avec cellules en « chaton de bague » ayant donné une métastase du type KRUKENBERG.

Mlle GAUTHIER-VILLARS reconnaissait 17 fois cette origine sur ses 365 cas. LINARD : 2 fois sur 139. GOBIET : 7 fois sur 170. ROSNER : 77 fois sur 331. KARSCH rapporte la constatation d'un cancer colloïde la vésicule ayant déterminé un KRUKENBERG typique.

Les organes rétro-péritonéaux :

— Le pancréas : quelques observations groupées par PUXEDDU, en 1940.

— La surrénale : nous avons cité l'observation d'UHLMANN : tumeur masculinisante avec métastase ovarienne.

— Le rein a également été trouvé responsable : 1 fois sur les 331 cas de ROSSNER. KARSCH trouve un cancer papillaire bilatéral des ovaires, métastasé d'un cancer du rein.

— L'uretère : le même auteur signale un épithélioma atypique de l'uretère métastasé à l'ovaire homologue et envahissant les lymphatiques.

C) RESTE LE TROISIEME GROUPE : CELUI DES TUMEURS PELVIENNES

1) LES TUMEURS DIGESTIVES

Les tumeurs digestives développent avec les ovaires des rapports de contiguïté tels qu'un envahissement direct puisse être envisagé :

Ce sont essentiellement :

- des cancers du cæcum ;
- parfois de l'appendice ;
- du sigmoïde, dont nous avons vu la fréquence ;
- du rectum, plus rarement.

Le plus jeune cas publié paraît être celui de BERENS : enfant noir de treize ans, traitée en vain par la radiothérapie et qui mourut d'un cancer sténosant du sigmoïde, de type colloïde, propagé aux ganglions, au tissu rétro-péritonéal, à l'appendice, au foie, au pancréas, au diaphragme, aux poumons, à la dure-mère, tandis que la métastase ovarienne du type classique de KRUKENBERG s'accompagnait d'un envahissement de l'utérus.

Un cas assez singulier est rapporté par le même auteur : c'est celui d'une malade de soixante-neuf ans atteinte en apparence d'un cancer colique perforé dans un kyste de l'ovaire gauche ; il s'agissait d'un carcinome anaplastique du sigmoïde et les coupes de l'ovaire montraient des plages solides présentant l'aspect caractéristique de la tumeur de KRUKENBERG, aussi bien à l'œil nu qu'au microscope. Plutôt qu'à un envahissement direct de l'ovaire par la tumeur colique, BERENS se basant sur cette différence histologique conclut à une métastase : c'est souvent un problème malaisé à trancher devant une tumeur pelvienne étendue.

Parmi les métastases des cancers appendiculaires — habituellement des adénocarcinomes — dont plusieurs observations ont été publiées, nous voudrions citer l'observation de WOLFE en 1955 : il

s'agissait d'une femme de soixante ans chez qui l'exérèse d'un néoplasme ovarien renfermant des cellules argentaffines fut rapidement suivie d'une généralisation mortelle : à l'autopsie, on trouva un minuscule carcinoïde appendiculaire métastaté au foie et aux ganglions. L'auteur ajoute qu'à sa connaissance cette observation de carcinoïde ovarien est la sixième connue.

— EXAMINANT LES VOIES DE PROPAGATION

vraisemblablement empruntées par les cellules de ces tumeurs jusqu'à l'ovaire proche, KARSCH, sur 7 autopsies, conclut :

- 5 fois, à une implantation directe ;
- 1 fois, à la voie lymphatique dans un cancer du cæcum ;
- 1 fois également dans un cancer rectal les lymphatiques sont trouvés envahis et apparemment responsables.

Le fait, ici plus qu'ailleurs, est d'importance, car la faible distance qui sépare la lésion primitive de sa métastase permet parfois une chirurgie radicale supprimant les relais entre les deux localisations : ainsi pourrait se justifier la survie de cinq ans sans signe de récurrence observée par AMREICH en 1931 et rapportée par JARCHO : une tumeur primitive de la région iléo-cæcale avait été enlevée par une large hémicolectomie droite (il s'agissait d'un adénocarcinome mucipare) ; seize jours plus tard, l'auteur pratiquait l'hystérectomie pour une métastase de type KRUKENBERG mais n'intéressant que l'ovaire droit.

Ces localisations pelviennes, si la métastase ovarienne est isolée, autorisant une chirurgie logique du cancer, bénéficieraient donc d'un pronostic un peu plus favorable.

La même remarque peut être faite à propos des :

2) TUMEURS PRIMITIVES GÉNITALES

a) *L'utérus :*

Il s'agit essentiellement de cancers utérins et, le plus souvent, nous l'avons vu, de cancers du corps (on en cite plusieurs centaines ayant métastaté à l'ovaire contre 6 cas de cancers du col).

Il peut s'agir d'une lésion étendue, mais parfois la tumeur primitive est très localisée, plus volontiers près du fond ou de la corne utérine — fait qui a été souligné au cours des discussions pathogéniques —, parfois cependant, elle est basse, juxta-isthmique.

Le cancer peut être étendu en profondeur, envahissant muscles et sinus veineux, atteignant parfois la séreuse. Il peut aussi être très

minime, voire purement muqueux, sans envahissement des couches sous-jacentes.

Dans la plupart des cas, le type histologique de la métastase ovarienne est semblable à celui de la tumeur primitive : épithélioma glandulaire. Parfois, les deux tumeurs sont si atypiques qu'il est malaisé de discerner celle qui est primitive. Il n'est pas rare enfin que le cancer ovarien soit assez différent de la tumeur utérine (il pourrait même revêtir l'allure d'un néoplasme malpighien avec des globes cornés [MASSABUAU et ETIENNE]).

Les lésions le plus souvent sont découvertes simultanément : il est rare, en effet, de voir une métastase se développer dans un ovaire laissé en place après hystérectomie, la castration bilatérale étant d'ordinaire associée aux hystérectomies pour cancer : MOULONGUET recommandait cette attitude dans les « Diagnostics anatomo-cliniques de P. LECÈNE », en 1932.

Inversement, une tumeur ovarienne d'allure néoplasique est en général enlevée largement avec l'utérus (comme le conseillait déjà DELAUNAY en 1901) et l'histologie peut alors révéler un petit cancer primitif de l'endomètre cliniquement méconnu.

Les lésions associées, en particulier de la trompe et du péritoine, ne sont pas exceptionnelles : la trompe peut être infiltrée dans l'ensemble, indurée et épaissie ; parfois, des granulations blanchâtres simulant une tuberculose parsèment sa séreuse, rouge et congestive. On a pu observer enfin l'issue de boyaux néoplasiques par l'orifice du pavillon.

LYNCH et DOCKERTY (cités par FUNCK), étudiant en 1945 le rôle de la trompe dans l'extension réciproque des cancers utérin et ovarien, trouvaient sur 113 cancers simultanés :

- 12 cancers utérins (10,6 %) avec métastase tubaire sans atteinte ovarienne ;
- 6 cancers utérins propagés à la trompe et à l'ovaire (5,3 %) ;
- 30 cancers associés de l'ovaire et de l'utérus sans atteinte tubaire (dont 5 histologiquement dissemblables sont peut-être des cancers doubles).

Le reste est constitué par des cancers ovariens primitifs propagés soit uniquement à la trompe (51 : soit 45 %), soit à la trompe et à l'utérus (12 cas).

Enfin, 2 cancers atypiques sont d'origine indéterminée.

La propagation par voie tubaire des cellules néoplasiques a été soutenue par de nombreux auteurs, arguant de ces envahissements

triples fréquents et du siège volontiers à la corne utérine des cancers qui métastasent à l'ovaire ; FLOSKAMP invoquait en faveur de cette théorie le résultat de ses expériences sur la physiologie de la trompe étudiée *in vitro* ; il affirmait possible une conduction dans les deux sens, l'« antipéristaltisme » tubaire étant déclenché par une incitation à point de départ utérin. Cette conception a été soutenue par OTTO WALLIS, par SAMPSON qui affirmait le rôle de la trompe dans l'envahissement ovarien, même en dehors de toute atteinte de celle-ci.

A cette théorie, s'opposent les constatations de NOVAK, qui trouvait 6 fois sur 7 des îlots métastatiques de cellules cancéreuses isolées au milieu du parenchyme ovarien et ceci des deux côtés ; celles de MÉNÉTRIER et Mme BERTRAND-FONTAINE, objectivant l'envahissement de l'ovaire par voie lymphatique lors d'un cancer du col ; l'observation rapportée par FUNCK-BRENTANO : métastase ovarienne d'un cancer de l'endomètre dont les coupes montrent les lymphatiques bourrés de cellules néoplasiques.

SAMPSON a également soutenu la possibilité de métastases par voie sanguine, notamment quand le cancer effondre les parois des sinus veineux utérins.

Citons pour clore ce débat les statistiques de :

MOBIUS, sur 11 cas :

- 2 fois, propagation par voie lymphatique ;
- 2 extensions massives utéro-tubo-ovariennes ;
- 1 cancer propagé à l'annexe gauche et à la trompe droite seulement ;
- 1 cas d'envahissement des deux trompes, des deux ovaires, du péritoine et du vagin.

Celle de KARSCH, qui, sur 6 cas de métastases ovariennes observées parmi 44 cancers de l'endomètre, opte pour la voie lymphatique dans trois cas, tandis que dans les trois autres il observe un envahissement massif à la fois des trompes et des lymphatiques.

Le même auteur, sur 148 cancers du col, trouve 13 envahissements ovariens : 10 fois dans une coulée néoplasique diffuse intéressant l'ensemble du paramètre, 3 fois par métastase sans doute lymphatique (2 de ces cancers étaient des épithéliomas, le troisième un adénocarcinome).

Il faut signaler enfin la coexistence possible d'une tumeur ovarienne et utérine tirant leur origine d'un troisième cancer : de telles « métastases sœurs » ont été décrites par MAYER ; FRANKL, en 1920 (le cancer primitif était gastrique) ; SCHENK (métastases d'un épithélioma pylorique).

b) *La trompe :*

Nous avons cité plus haut le beau diagnostic pré-opératoire de PATAIR et LEMAITRE, en 1955 : d'un cancer primitif de la trompe de Fallope métastasé à l'ovaire, observation qui illustre les avantages de la coélioscopie.

D'ailleurs, la circulation lymphatique anastomose étroitement trompe et ovaire : une preuve indirecte en fut apportée par NETTER et HENRY en 1950. Ces deux auteurs montrèrent la concentration identique en œstrogènes du liquide des kystes ovariens et d'hydrosalpinx, fait qu'ils expliquèrent par une véritable « lymphocrinie ovarienne ». Ces relations entre les deux organes permettent de comprendre l'envahissement histologique de la trompe signalé par nombre d'auteurs et déjà présent dans la description initiale de KRUKENBERG — et le passage en sens inverse des cellules tumorales de la trompe à l'ovaire par voie lymphatique.

c) *L'ovaire :*

On ne peut abandonner ce chapitre des métastases d'origine génitale sans parler de la métastase ovarienne d'un cancer de l'ovaire. KARSCH en cite trois exemples :

— une jeune fille de vingt-deux ans porteuse d'un carcinome anaplastique de l'ovaire gauche avec extension au péritoine et à la surface de l'ovaire droit ;

— une vierge de quarante-quatre ans atteinte d'un cystadénome papillaire d'un côté métastasé dans la paroi d'un kyste bénin de l'autre ovaire ;

— une demoiselle de quarante-trois ans opérée d'un gros cystadénome papillaire d'un côté : dans l'autre ovaire, on trouva des cellules néoplasiques dans la lumière des lymphatiques.

Il semble donc, ici comme dans les autres tumeurs primitives, que l'envahissement de l'ovaire opposé puisse être le fait d'une extension directe via le péritoine, ou d'un transport de cellules, avec ou sans relais intermédiaire, par le sang ou la lymphe.

Nous avons voulu souligner dans ce chapitre certaines particularités de la clinique et de l'évolution des métastases ovariennes, envisageant au passage quelques-uns des problèmes soulevés par leurs rapports avec les cancers primitifs qui leur ont donné naissance.

QUEL COMPLÈMENT D'INFORMATION EST-ON EN DROIT DE DEMANDER AU LABORATOIRE ?

I. — DES RENSEIGNEMENTS D'ORDRE GÉNÉRAL

— L'anémie est habituelle, plus ou moins importante, parfois gravissime comme dans notre *observation n° 1*, habituellement modérée et quelque peu masquée par une hémococoncentration qui entraîne une élévation concomitante du chiffre leucocytaire sans perturbation de la formule.

— On peut en dire autant de l'hypoprotidémie.

— Le dosage des électrolytes objectiverait le déséquilibre entraîné par les vomissements et la dénutrition fréquente chez ces malades.

II. — L'EXAMEN DES ÉPANCHEMENTS : ASCITE, HYDROTHORAX

Ceux-ci sont en général libres, parfois abondants, se reproduisant après ponction : plusieurs ont insisté sur cette évolution récidivante qui, accompagnant deux tumeurs ovariennes, fermes et mobiles, réalise cliniquement le tableau décrit par CULLINGWORTH, en 1879, et illustré depuis sous les noms de DEMONS et MEIGS : mystérieusement l'ablation de la tumeur peut tarir les épanchements, au moins transitoirement, interrompant ainsi le développement d'une véritable cachexie par déperdition protéique.

Le liquide retiré est ordinairement clair, limpide, citrin, parfois légèrement hémorragique. Le dosage de l'albumine fournit des chiffres moyens de l'ordre de 20 à 50 grammes par litre.

L'histologie témoigne de la présence de cellules endothéliales plus ou moins volumineuses, isolées ou en placards ; le nombre des leucocytes est en général modéré, les lymphocytes dominant, au moins lors des premières ponctions.

La coloration de PAPANICOLAOU a pu mettre en évidence sur des étalements la présence de cellules néoplasiques reconnaissables à leurs monstruosité morphologiques et nucléaires : cette recherche a été proposée dans un but diagnostique (JARCHO, 1938) aussi bien que pronostique ; en fait, ces cellules sont rarement retrouvées. Mais HONINGMAN, en 1946, a bien montré que même en présence de greffes péritonéales l'exploration du liquide d'ascite pouvait demeurer négative : l'absence de cellules néoplasiques ne saurait donc être retenue comme élément de pronostic, non plus qu'en faveur de telle ou telle voie de propagation métastatique.

Quel est le mécanisme de cette ascite, si fréquente et assez importante parfois pour simuler une défaillance cardiaque ou une polysérite dyspnéisante ; tableaux que l'on a décrits dans les tumeurs malignes de l'ovaire, comme l'ont bien montré AMELINE et FUNCK-BRENTANO :

— Certes, lorsque existe un envahissement péritonéal, on a pu invoquer une sécrétion de la séreuse elle-même : liquide d'« exsudat » qui aurait alors une plus forte teneur en albumine pouvant aller jusqu'à 60, 70 g %, et une cytologie panachée.

— Au cours de certains cancers digestifs, au contraire, on a pu incriminer (TARTINVILLE, thèse de Paris, 1930) une compression du tronc porte par l'adénopathie hépatique et cœliaque ; la formule du liquide serait un transsudat analogue à celui des cirrhoses ou des autres observations d'hypertension portale ; toutefois, on sait aujourd'hui que le chiffre de l'hypertension portale ne règle pas l'importance de l'ascite des cirrhoses et qu'elle accompagne inconstamment les obstacles extra-hépatiques, témoignant d'une pathogénie non univoque.

— Ultérieurement, les auteurs, frappés par la coïncidence d'épanchements importants et de tumeurs denses, volumineuses et mobiles, ont incriminé :

- le rôle de l'irritation mécanique du péritoine par de telles masses ;
- les conditions circulatoires précaires à l'intérieur de ces tumeurs, responsables d'une éventuelle transsudation de leur surface, en particulier lorsque existe une obstruction lymphatique au niveau du hile ou des troubles circulatoires par torsion ou compression du pédicule ;
- une sécrétion, enfin, de l'épithélium germinatif, explication plausible dans le cas du fibrome, non dans les tumeurs malignes et métastatiques où cette formation fait habituellement défaut comme le soulignait déjà KRUKENBERG.

Une autre hypothèse a été soulevée par CACHERA et DARNIS, en 1948, devant un goître ovarien : rappelant la fréquente hydropisie des séreuses dans les tumeurs thécales, ils concluaient à une action hydratante des stérols sexuels. RAMON et COUDERC font justement observer que cette activité hormonale n'a été vérifiée que quatre fois dans un groupe de 13 observations de tumeurs malignes de l'ovaire avec « épanchements séreux résorbables ».

Peut-on encore incriminer, dans les tumeurs malignes, un blocage étendu des lymphatiques abdominaux par l'envahissement métastatique, qui, en même temps qu'il déterminerait le reflux des cellules néoplasiques vers des organes envahis à contre-courant comme l'ovaire, aboutirait à une transsudation à travers les lymphatiques viscéraux et pariétaux dont la voie bnale commune se trouve dans les ganglions lombaires les premiers atteints :

— en fait, si l'inversion du courant lymphatique et la propagation métastatique rétrograde sont admis par la plupart pour expliquer l'envahissement ovarien (et même celui du testicule par un cancer gastrique, réalisant un aspect paradoxalement comparable à celui d'une tumeur de KRUKENBERG : c'est l'observation unique à notre connaissance de LONDON et GROSSMAN, 1949) ;

— par contre, la ligature expérimentale du canal thoracique n'est jamais suivie d'ascite !.

Quant aux épanchements pleuraux et péricardiques, ils demeurent mystérieux en l'absence de métastase à ces séreuses : on a émis l'hypothèse de la persistance d'un canal pleuro-péritonéal, ou incriminé le rôle de lymphatiques trans-diaphragmatiques ; un fait est certain : les deux liquides thoracique et abdominal ont une composition analogue et l'or colloïdal injecté dans une des séreuses se retrouve dans l'autre dans un temps extrêmement bref ; la concentration s'égale en deux heures lorsque l'injection est faite dans la plèvre, en une heure quand l'Au 198 est introduit dans l'abdomen (COWAN, 1954).

À vrai dire, si intéressantes que soient ces considérations, et les perspectives qu'elles ouvrent à la recherche, nous ne pouvons qu'être frappés de la similitude existant entre la fréquence de l'ascite cliniquement décelable : 43,7 % des cas pour KARSCH, et celle de la cancérisation du péritoine : 51 % des cas pour le même auteur (1/3 seulement de ces greffes péritonéales accompagnent une carcinose généralisée manifeste). Aussi, bien que des succès transitoires aient été signalés, la constatation clinique d'une ascite nous apparaît comme un élément de pronostic extrêmement fâcheux : nos observations n^{os} 4, 7, 9 et 10 confirment cette impression retirée des statistiques.

III. — L'EXPLORATION DE LA FONCTION GÉNITALE

Elle demande à être faite systématiquement devant toute perturbation du cycle chez une jeune femme et toute métrorragie post-ménopausique, alors même que l'existence d'une ou deux tumeurs ovariennes a été reconnue.

a) En effet, l'ÉTUDE DE LA CYTOLOGIE VAGINALE peut montrer la présence sur les frottis de cellules tumorales dans des cancers de l'ovaire et de la trompe, alors que restent négatifs hystérogaphie et curetage de l'endomètre.

Par ailleurs, une localisation utérine du cancer métastatique, qu'elle vienne de l'ovaire ou directement de la tumeur primitive, n'est pas exceptionnelle. FENNEL en publiait en 1935 une observation très instructive : il avait opéré, en mai 1930, une malade de cinquante-huit ans, d'un volumineux kyste de l'ovaire droit, en apparence banal, sans ascite ni adénopathie. L'utérus d'aspect normal, l'autre ovaire petit et atrophique, avaient été laissés en place.

C'est l'examen anatomo-pathologique systématique du kyste qui montra dans sa paroi épaissie une histologie de « tumeur de KRUKENBERG » d'origine probablement gastrique ou rectale. Un an plus tard, une occlusion pour volvulus du grêle permit une nouvelle exploration abdominale ; celle-ci resta négative : l'estomac était souple, le petit utérus demeuré infantile, l'ovaire atrophique et quiescent.

Quatre mois et demi plus tard, cependant, la malade revint pour des métrorragies qu'un curetage biopsique rattacha à « un épithélioma de structure cylindrique par plages, ailleurs fait de grandes cellules parfois mucoïdes, évoquant un carcinome gastrique ou rectal ». L'application de radium fit disparaître définitivement les métrorragies, tandis que les radiographies gastriques restaient muettes, le tubage douteux et la gastroscopie négative. Ce n'est que dix mois plus tard, deux ans après l'ovariectomie droite, que se manifesta un adénocarcinome typique infiltrant toute l'épaisseur de la paroi gastrique au niveau de la grande courbure et envahissant déjà les ganglions. A cette date, l'utérus ne montrait plus trace de lésion maligne et l'ovaire gauche était demeuré indemne.

Cette observation, outre qu'elle illustre les difficultés bien connues du diagnostic du cancer primitif, permet de proposer deux explications aux métrorragies des tumeurs métastatiques de l'ovaire :

- l'une est l'envahissement associé de l'utérus ;
- l'autre, plus fréquemment en cause, semble-t-il, suppose un mécanisme endocrinien.

— *Les frottis hormonaux* peuvent, en effet, témoigner du « rajeunissement » déterminé chez des femmes âgées par les tumeurs ovariennes.

DE VERNEJOU et RADULESCO (à propos d'un épithélioma atypique de l'ovaire perforé dans le sigmoïde et où l'élimination des œstrogènes urinaires fut trouvée à 130 γ /jour) faisaient observer que « toute tumeur ovarienne est susceptible de créer une imprégnation œstrogénique même si, *a priori*, elle ne rappelle ni une tumeur de la granulosa ni un thécome ». Ils insistaient, en outre, sur une dissociation possible dans la réponse des récepteurs : un utérus sénile atrophique pouvant rester quiescent alors que le frottis vaginal témoigne d'un pourcentage élevé de cellules œstrogéniques.

Et nous voudrions faire nôtre la conclusion de ces auteurs : « Nous nous permettons de rechercher à l'avenir de façon systématique dans toutes les tumeurs de l'ovaire cette incidence endocrinienne... » ; nous ajouterions volontiers : surtout dans les tumeurs métastatiques dont l'activité œstrogénique a été récemment mise en évidence.

b) Des BIOPSIES DE L'ENDOMÈTRE ont été faites systématiquement par TURUNEN, de 1940 à 1955, dans toutes « les tumeurs de KRUKENBERG » observées ; nous avons dit plus haut comment cet auteur, dans une première étude de 12 observations publiées en 1940, avait été frappé par la fréquence des perturbations génitales associées aux métastases de ce type.

Dans les *Acta Endocrinologica* de 1955, l'auteur finlandais livre les premiers résultats de ses recherches : sur 7 malades, dont l'une avait subi avant l'intervention un curetage biopsique pour métrorragie post-ménopausique (ce qui porte à 8 le nombre des prélèvements examinés), l'anatomo-pathologiste trouve « des modifications plus ou moins marquées de type hyperplasie glandulo-kystique au niveau de l'endomètre... les hémorragies paraissent donc avoir été provoquées par une sécrétion continue d'œstrogènes aussi bien chez des malades en activité génitale que chez celles déjà ménopausées... »

c) Des DOSAGES HORMONAUX ont été faits par le même auteur dans les urines de deux malades qui font partie des 7 cas mentionnés ci-dessus :

La première avait soixante-cinq ans, était ménopausée depuis quinze ans et se plaignait depuis un an de métrorragies persistantes, avec de petits caillots.

Avant l'intervention, on trouve dans les urines de vingt-quatre heures :

- gonadotrophines : 65 unités ;
- œstrogènes : 400 unités ;
- 17-cétostéroïdes : 6,2 mg.

Une vingtaine de jours après l'ablation de deux tumeurs ovariennes, la droite grosse comme un poing, la gauche comme un œuf de poule, on ne trouve plus que :

- œstrogènes : moins de 50 unités ;
- 17-cétostéroïdes : 1,9 mg ;
- les gonadotrophines, par contre, dépassent maintenant les 65 unités quotidiennes.

Deux mois plus tard, les mêmes chiffres se maintiennent, les 17-cétostéroïdes sont un peu plus élevés (2,6 mg).

L'autre malade, âgée de soixante-neuf ans, présentait avant l'intervention des chiffres moins considérables, mais encore très supérieurs à la normale ; l'élimination quotidienne des œstrogènes était supérieure à 179 unités et tomba après la castration à un chiffre voisin de 50 unités ; les 17-cétostéroïdes trouvés à 3,8 mg avant l'intervention restèrent à un chiffre voisin.

Nous rapprocherons de ces résultats ceux des dosages effectués chez une malade de quarante-deux ans (*observation n° 2* de Mme MICHAUX), gastrectomisée en 1950 pour un épithélioma atypique mucicarminophile de la région pylorique, et revenue en 1952 avec de l'ascite et une double tumeur ovarienne. Les règles étaient diminuées d'abondance depuis deux mois sans autre perturbation gynécologique ; le frottis vaginal s'avéra du type hypofolliculinique (ce qui montre une fois encore l'infidélité des récepteurs), mais les dosages hormonaux témoignaient d'une importante hyperfolliculinurie : 70 γ /jour ; les phénolstéroïdes étaient à 115 γ quotidiens.

Ces perturbations ont été trop peu souvent recherchées jusqu'à aujourd'hui pour que l'on puisse établir une statistique et en tirer des conclusions définitives : BOUTTIER, dans sa thèse, rapporte l'observation d'une femme de cinquante ans (qui présentait il est vrai des signes de virilisme depuis vingt-cinq ans !) porteuse d'une tumeur de KRUENBERG bilatérale et d'un cancer gastrique : or, les dosages fournirent un chiffre normal pour l'élimination des 11-oxystéroïdes, un chiffre bas pour le prégnandiol, les œstrogènes, la gonadotrophine, les 17-cétostéroïdes. La ménopause remontait à trois ans.

Il serait donc prématuré de conclure définitivement ce chapitre de l'action endocrinienne des tumeurs de KRUENBERG qui bénéficiera dans l'avenir, nous l'espérons, de recherches plus poussées.

ORIGINE DE CETTE HYPER-ŒSTROGÉNIE

Quelle serait l'origine de cette hyper-œstrogénie déterminée par une tumeur dont l'essentiel est constitué par des cellules néoplasiques mucio-sécrétantes éparpillées dans un stroma hyperplasié et où souvent on ne peut retrouver d'éléments nobles, germinatifs ou folliculaires, identifiables ?

TURUNEN signale la présence de cellules à enclaves lipidiques dans le stroma des tumeurs ovariennes de ses deux malades, plus abondantes dans sa première observation, fait qui coïnciderait avec le taux plus élevé de l'élimination œstrogénique urinaire chez celle-ci.

GREENBLATT, GREENHILL et BROWN, en 1938, étudièrent « les variations du contenu en lipoides de certaines tumeurs de l'ovaire », dans un travail présenté à la *Société de Gynécologie de Chicago*.

Parmi les tumeurs qu'ils examinèrent, figuraient deux tumeurs de KRUKENBERG où la coloration par le Soudan III mit en évidence des granulations lipidiques réparties au hasard, aussi bien intra qu'extra-cellulaires ; l'absence de biréfringence en lumière polarisée témoignait d'une faible teneur en cholestérol et, pour ces auteurs, il s'agissait d'une forme de dégénérescence qu'ils opposaient aux lipoides présents dans les tumeurs de la granulosa et de la thèque, plus riches en cholestérol et qui traduiraient selon eux un phénomène de stockage hormonal.

Voici les chiffres qu'ils rapportèrent :

<i>Tumeurs endocriniennes</i>	<i>Lipides totaux</i>	<i>Phospho- lipides</i>	<i>Cholestérol</i>	<i>Résidus lipidiques</i>
Tumeurs de la granu- losa	4,21	0,78	0,46	3
	5,23	0,93	0,34	3,96
	2,74	0,92	0,68	1,14
	3,31	0,31	0,57	2,43
Tumeurs de la thèque	4,94	0,60	1,05	3,28
	1,89	1,19	0,41	0,29
Tumeurs non endocri- niennes :				
— Tumeur du rete .	1,08	0,27	0,29	0,52
— Fibrome	0,33	0,08	0,02	0,23
— Fibrome	0,66	0,22	0,12	0,31
— Krukenberg	4,29	0,23	0,29	3,77

Si nous avons tenu à reproduire ces chiffres, c'est qu'ils permettent de placer la « tumeur de KRUKENBERG » plus près des tumeurs sécrétantes que des tumeurs sans activité endocrine parmi lesquelles elle est classée dans ce tableau.

On ne peut guère imputer cette sécrétion œstrogénique à l'activité, sous contrôle hypophysaire, de follicules en voie de maturation, comme on l'admet pour l'ovaire normal ; dans la tumeur de KRUKENBERG, en effet, les formations folliculaires sont rares ou absentes, et leurs ovocytes en voie de dégénérescence, interrompant leur évolution normale.

On a d'ailleurs beaucoup discuté du rôle respectif et plus ou moins exclusif des cellules de la granulosa et de la thèque dans la production de cette hormone, qu'il s'agisse de l'ovaire sain ou pathologique. On sait que les tumeurs des deux types sont également sécrétantes, mais pour certains auteurs les tumeurs de la granulosa ne pourraient produire des œstrogènes que si elles renferment des cellules de la thèque (TURUNEN). Ce que l'on a appris des essais de séparation des deux types de cellules sur les follicules de grands animaux (la vache, en particulier), c'est que les deux groupes renferment l'hormone. Mais la destruction par les rayons X des cellules de la granulosa, leur aspiration à la pipette (WESTMANN, 1935), confirment que la sécrétion peut être entretenue par les cellules de la thèque.

On reconnaît, d'autre part, une potentialité tout à fait particulière au stroma ovarien dont les cellules, allongées entre des travées de fibres réticulaires, ne sont pas de simples fibroblastes du type habituel : elles peuvent, en effet, soit se charger de lipides, soit donner naissance aux cellules de la thèque interne (DE BRUX et WENNER-MANGEN, *E.M.C.*, 1954).

Il se pourrait donc que l'hypertrophie du stroma dans la « tumeur de KRUKENBERG » ne soit pas simplement une réaction de défense mécanique, comme le voulait Gemma BRAZILAI (citée par VOGEL, 1947) ; d'ailleurs l'argument de cet auteur qui veut que « les malades atteintes de tumeurs de KRUKENBERG aient un bon état général et vivent plus longtemps sans intervention que les malades porteuses de métastases cancéreuses ordinaires d'un autre épithélioma », ne paraît pas conforme à la majorité des faits observés.

TURUNEN, colorant au Soudan III de nombreuses coupes des tumeurs des 7 malades qui avaient présenté des signes cliniques d'hyperfolliculinisme et une hyperplasie glandulo-kystique de l'endomètre, trouve en plus ou moins grand nombre des cellules contenant des inclusions colorées en rouge et qui lui paraissent être des cellules de la thèque.

Et il conclut : « Le tissu conjonctif des tumeurs de KRUKENBERG est formé par l'hypertrophie active du stroma ovarien ; il est donc compréhensible que les cellules de la thèque qui en sont dérivées soient présentes dans ces tumeurs qui peuvent ainsi logiquement se révéler productrices d'œstrogènes.

Ainsi s'explique que les seuls carcinomes métastatiques de l'ovaire qui soient capables de provoquer des troubles menstruels et des métrorragies post-ménopausiques, soient ceux précisément qui présentent une riche hyperplasie conjonctive... et que ce ne soit pas le cas de tous les carcinomes métastatiques de l'ovaire, tels que les adénocarcinomes qui sont pauvres en stroma. »

TURUNEN ajoutait : « Il est possible que dans quelques tumeurs de KRUKENBERG l'hypertrophie du stroma ovarien puisse intéresser des cellules mésenchymateuses à action virilisante, comme celles qui sont retrouvées dans les tumeurs masculinisantes de l'ovaire. » Ainsi s'expliqueraient certains syndromes de virilisation, comme l'observation, rare il est vrai, d'ESAU.

Il est remarquable, quel que soit le bien-fondé de ces hypothèses, de voir ainsi la tumeur de KRUKENBERG consacrée à nouveau dans son individualité sur des bases à la fois cliniques et biologiques — et les travaux les plus modernes rendre à l'hypertrophie du stroma la place prépondérante que lui avait donnée l'auteur allemand.

SUR QUELS ÉLÉMENTS PEUT-ON SE BASER POUR ÉTABLIR LE PRONOSTIC ?

1° Une notion domine : la gravité des métastases ovariennes des épithéliomas.

2° Le pronostic de la tumeur ovarienne elle-même est fonction de son extension loco-régionale :

a) A l'utérus et à la trompe :

Nous avons vu le fréquent envahissement réciproque de ces organes, facilité par leur proximité et les anastomoses de leurs circulations sanguine et lymphatique.

Mais cette extension, si elle indique une chirurgie large systématique, n'est pas en elle-même une raison de renoncer.

b) Plus graves sont les atteintes :

- du péritoine pelvien ;
- du cul-de-sac de Douglas ;
- de la vessie ;
- l'infiltration des utéro-sacrés, des pédicules lombo-ovariens.

3° Qu'est-ce que la métastase ovarienne fait augurer de l'extension du cancer primitif ?

Nous avons esquissé, chemin faisant, les données de ce problème.

a) Les cancers lointains, en particulier extra-abdominaux :

La chance d'avoir affaire à une métastase isolée, donc curable, varie logiquement en raison inverse de l'éloignement du cancer primitif.

Elle ne paraît guère réalisable que par voie sanguine — et l'on sait combien sont extensives et multiples les métastases qui empruntent cette voie.

La migration lointaine des cellules néoplasiques par voie lymphatique, comme la propagation rétrograde, suppose l'envahissement d'un

nombre considérable de relais, conception théorique vérifiée par les études anatomiques de SCHMINCKE, SOUPAULT, DUPERRAT et BÉNASSY, FRANKL et SCARPITTI, LORTAT et ROBERT, et les constatations opératoires de maints auteurs.

b) Les cancers proches de l'ovaire, essentiellement génitaux et pelviens, feraient espérer une extension uniquement régionale et l'ablation possible des relais envahis par une chirurgie élargie.

De ce fait, seraient plus favorables les cancers du corps utérin et de la trompe, de par leurs anastomoses lymphatiques et sanguines, avec l'ovaire, que les cancers digestifs où la métastase ovarienne suppose soit une greffe péritonéale, soit un envahissement lymphatique déjà étendu avec blocage des relais ganglionnaires et propagation rétrograde.

4° La notion assez mystérieuse de « l'ovariotropisme » peut-elle faire espérer qu'une localisation préférentielle sur l'ovaire puisse précéder les autres métastases ?

En fait, la fréquence de l'atteinte ovarienne, frappante en chiffres absolus dans le cancer du sein, est moins impressionnante si l'on considère qu'il s'agit très souvent de cancers déjà métastasés de façon diffuse (autres métastases osseuses, ganglionnaires ou viscérales concomitante : 9 fois sur 15 pour SICARD, 4 fois sur 7 pour DARGENT).

De même, le cancer gastrique paraît trouver dans l'ovaire un lieu favorable à l'implantation de ses cellules ; puisque, le mécanisme d'invasion étant le même, on ne signale qu'une métastase testiculaire d'un cancer de l'estomac contre des centaines à l'ovaire. Ceci n'empêche pas l'envahissement de l'ovaire d'être ordinairement accompagné d'un envahissement lymphatique, du plus fâcheux pronostic.

Quant au cancer colique, il ne semble pas que la localisation ovarienne, si elle frappe par son volume, son individualité clinique fréquente et le nombre des publications qu'elle inspire, apparaisse comme réellement préférentielle, puisqu'elle ne vient (évaluée à 3,6 % des cancers coliques sur 334 cancers par MAYO et SCHLINCKE, en 1942) que derrière le péritoine (11,6 %), l'atteinte du grêle (6,6 %), de l'épiploon (4,5 %), des surrénales (3,9 %), se plaçant peu avant l'estomac (3 %), le foie et la vessie (2,4 % chacun), le côlon lui-même (2,1 %), etc.

L'hypothèse de l'« ovariotropisme » de certains cancers paraît refléter l'étonnement des auteurs devant ces métastases monstrueuses et les singularités de leur clinique et de leur évolution, plutôt que le fait réel d'une localisation ovarienne numériquement préférentielle.

5° L'influence de la métastase ovarienne sur l'évolution du cancer primitif paraît souvent rapidement aggravante :

- soit que l'on considère la localisation ovarienne comme survenue au cours d'une explosion métastatique, dont certains cancers donnent l'exemple après des phases parfois longues de quiescence ;
- soit que l'on admette que la production œstrogénique signalée dans certaines de ces métastases puisse retentir de façon fâcheuse sur le cancer primitif.

C'est, en effet, une notion maintenant bien connue que l'action néfaste des œstrogènes sur les néoplasies génitales et mammaires :

On admet pour 50 % environ des cancers du sein cette dépendance hormonale prouvée par les améliorations qu'entraîne la suppression de la sécrétion œstrogénique, réalisée transitoirement par la castration, plus durablement par la surrénalectomie associée ou l'hypophysectomie (PEARSON, 1955 ; HADFIELD, 1956). SOMMERS, TAYLOR et GOLDMANN n'obtenaient de bons résultats de la castration que parmi les malades qui présentent, associée à un cancer du sein, une hyperplasie corticale de l'ovaire (fait rencontré dans 80 % des cas environ, et qui souligne une fois de plus l'importance des corrélations entre les deux glandes).

Inversement, MOLINIER, dans sa thèse de 1956, qui constitue une mise au point récente de la question, trouve une élimination urinaire élevée des phénolstéroïdes manifeste trois fois sur huit cancers du sein (une fois, cette élévation coïncide avec l'apparition d'une métastase vertébrale évolutive) et quatre fois sur cinq cancers du corps utérin.

On connaît, d'autre part, la fréquente association des cancers mammaires ou utérins avec des tumeurs ovariennes sécrétantes (de la thèque ou de la granulosa). DOCKERTY et MUSSET : sur 87 de ces tumeurs, rencontrent 3 cancers du sein. HODGSON, DOCKERTY et MUSSET, sur 62 tumeurs de la granulosa, trouvent 8 cancers de l'endomètre (MOLINIER).

Une très nombreuse expérimentation animale, le rôle néfaste en clinique de certains traitements œstrogéniques, ont confirmé ces données désormais classiques.

Il ne paraît donc pas impossible que le développement d'une tumeur de type KRUKENBERG, par l'apport œstrogénique dont elle s'avère capable, puisse déclencher une généralisation néoplasique ou rendre la tumeur et ses métastases rebelles à la radiothérapie : cette hypothèse basée alors uniquement sur des constatations cliniques, a été soulevée en 1948 par DARGENT, PAPILLON et GUINET.

QUE PEUT-ON PROPOSER A CES MALADES ?

1° Faut-il les opérer ?

JARCHO déconseillait l'intervention devant une tumeur de KRUKENBERG diagnostiquée, tellement, disait-il, le pronostic en est désespéré ; il n'admettait la chirurgie que pour soulager les troubles de compression.

Cette attitude nous paraît illogique pour de nombreuses raisons :

— les conséquences psychologiques d'un tel refus ;

— en dehors des accidents aigus ou des troubles de compression urgents, toujours possibles, le retentissement de tumeurs volumineuses sur l'état général et la digestion, les vomissements fréquents, la gêne apportée par le volume de l'ascite, la cachexie séreuse qu'elle entraîne :

— l'amélioration incontestable, même si elle est transitoire, obtenue par l'intervention dans la majorité des cas ;

— l'hypothèse que nous venons d'envisager d'une aggravation du cancer primitif par la tumeur.

Tout porte à abandonner cette attitude de défaite systématique.

2° Nous n'avons pas l'intention d'envisager ici le traitement du cancer primitif. Tout au plus peut-on rappeler que la coexistence ou la connaissance d'une métastase ovarienne antérieure commanderait, si le péritoine est indemne, de rechercher l'extension lymphatique du cancer primitif en direction des ganglions lombaires et latéro-aortiques.

3° L'exérèse de la tumeur ovarienne est, en général, facile du fait de sa mobilité. Ce que nous avons dit de ses rapports avec l'utérus et la trompe doit faire préférer, toutes les fois que l'état de la malade le permet, et en dehors de l'existence d'une carcinose pelvienne ou générale rendant ce geste illusoire, l'hystérectomie à la simple castration et l'hystérectomie totale à la subtotale.

Faut-il, devant une tumeur apparemment isolée et en l'absence de signes opératoires d'extension ou de récurrence du cancer primitif, tenter de faire davantage et s'attaquer aux relais lymphatiques ? Les travaux d'EICHNER et BOWE, injectant *in vivo* des colorants diffusibles dans les lymphatiques de l'ovaire, montrent qu'en l'absence de la voie de drainage habituelle lombo-ovarienne le courant se dérive d'abord en arrière vers les utéro-sacrés pour gagner les ganglions hypogastriques ou du promontoire : quelques lymphatiques pénètrent le méso-sigmoïde, d'autres croisent la ligne médiane, certains gagnent l'ovaire opposé. Si cette voie est à son tour exclue, c'est vers le ligament rond et les ganglions iliaques externes, sous le paramètre en suivant à contre-courant l'uretère, enfin en empruntant les voies efférentes des autres viscères pelviens : col utérin, vessie, rectum, que s'effectue le drainage lymphatique de l'ovaire.

L'élargissement des exérèses ne pourrait donc être obtenu qu'au prix de larges curages lymphatiques qui paraissent le plus souvent hors de proportion avec l'état des malades et le pronostic de la lésion primitive. Elles ne seraient rationnelles que si une chirurgie logique a pu être faite antérieurement ou peut l'être simultanément sur une tumeur primitive de siège pelvien ou abdominal : l'observation d'AM-REICH autorise quelques espoirs de ce côté.

4° Que peut-on attendre des procédés non chirurgicaux ?

— La radiothérapie est unanimement reconnue inopérante sur les tumeurs métastatiques de l'ovaire.

— Ce que nous avons dit de l'effet toujours transitoire de la castration ovarienne, l'élévation du taux des gonadostimulines après exérèse des tumeurs de KRUKENBERG, signalée par TURUNEN, et l'action reconnue néfaste de l'hyperstimulinémie hypophysaire sur le cancer primitif et ses métastases, pourraient expliquer les généralisations post-opératoires parfois observées.

— Ce serait une indication de plus à mettre en œuvre après la chirurgie de la métastase le traitement endocrinien actuellement mieux codifié du cancer primitif, qu'il s'agisse d'hormonothérapie, de surrénalectomie, de freinage hypophysaire, voire d'hypophysectomie, cette dernière récemment préconisée dans le traitement des métastases du cancer du sein (LE BEAU et PERRAULT, DOUGLAS, FORREST et Peebles BROWN), bien que le recul et les grandes séries fassent encore défaut pour en apprécier certainement les résultats.

CONCLUSIONS

I. — L'intérêt suscité par les épithéliomas métastatiques de l'ovaire augmente d'année en année et leur diversité histologique est mieux connue depuis que la castration ovarienne palliative dans le cancer du sein en a fait connaître les aspects initiaux.

II. — L'hypertrophie du stroma ovarien demeure un trait caractéristique de ces métastases : son importance confère à certaines d'entre elles une individualité anatomo-pathologique macroscopique et histologique qui les fait encore décrire actuellement sous le nom de « tumeurs de KRUKENBERG » sans préjuger de leur étiologie.

III. — L'existence du syndrome clinique et biologique d'hyperœstrogénie associé à ces tumeurs permet d'attribuer à cette hypertrophie une autre signification que celle d'une réaction de défense devant des éléments néoplasiques invasifs.

IV. — La pratique de frottis hormonaux, d'une biopsie de l'endomètre et de dosages hormonaux doit maintenant faire partie de l'examen complet de ces malades, au même titre que la recherche du cancer primitif.

Vu, le Doyen :
BINET

Vu, le Président de Thèse :
MOULONGUET

Vu et Permis d'imprimer,
le Recteur de l'Académie de Paris :
SARRAILH

BIBLIOGRAPHIE

Afin d'éviter un double emploi avec la documentation très complète réunie par :

- Mlle GAUTHIER-VILLARS, en 1927 ;
- LINARD, en 1944 ;
- Mme MICHAUX, en 1952 ;
- MARTIN, en 1956 ;

nous ne citerons ici que des publications postérieures à 1944, en y ajoutant quelques travaux parus antérieurement et qui nous ont été particulièrement utiles pour la rédaction de ce travail.

* *

- ABDURASULOV (D.M.). — Kyste bénin de l'ovaire simulant un cancer secondaire de l'ovaire, associé à un cancer primitif de l'estomac. (*Akoucherstvo i Ginekologija*, Moscou, juillet-août 1954, n° 4, pp. 71-72.)
- ALBANO (V.). — Association de cancers de l'utérus et de l'ovaire ; adénocarcinome utérin et métastase ovarienne ; étude anatomo-pathologique et clinique. (*Arch. « de Vecchi » Anat. Path.*, septembre 1954, 22 (1), 801-802.)
- ALFANO (C.). — Sur un cas de tumeur de Krukenberg secondaire à un cancer gastrique. (*Giornale Ital. di Chir.*, Napoli, avril 1954, 10 (4), pp. 360-368.)
- ALPERINE (G.). — Contribution à l'étude des métastases ovariennes au cours des épithéliomas du tube digestif. (*Thèse*, Paris, 1939.)
- AMELINE (A.). — A propos des tumeurs dites de Krukenberg. (*Presse Médicale*, 21 août 1948, T. 56, n° 48, p. 573.)
- Cancer de l'ovaire avec épanchements des séreuses. Faut-il étendre le syndrome de Meigs ? (*Mémoire Ac. Chir.*, mars 1955, 81, pp. 361-367.)
 - Les métastases ovariennes des cancers du sein. Déductions thérapeutiques. (*Sem. Hôp.*, 10 septembre 1949, n° 67, 25^e année, pp. 2786-2789.)
- AMELINE (A.) et CHATAIN (Y.). — Les métastases ovariennes du cancer du sein. (*Paris Méd.*, 18 décembre 1948, T. 38, n° 47, pp. 536-539.)
- AMELINE (A.) et GALLY (L.). — La place de la castration ovarienne dans le traitement des cancers inopérables du sein. (*Mém. Ac. Chir.*, 13 janvier 1943, 69, pp. 8-12.)

- AMELINE (A.), LEPAGE (F.), HUGUIER (J.), SCHRAMM (B.) et SÉNÈZE (J.). — À propos des tumeurs de Krukenberg, ablation en un temps de la tumeur gastrique, de l'ombilic, de l'utérus et des annexes. (*Gynécologie et Obstétrique*, 1952, n° 2.)
- AMELINE (A.) et collaborateurs. — Valeur séméiologique d'une métastase ombilicale d'un épithélioma du tube digestif, avec une observation de tumeur de Krukenberg. (*Arch. Mal. App. Dig.*, mai 1952, 41, p. 599.)
- ANDREWS (C.J.). — Tumeur de Krukenberg primitive. (*South Med. J.*, octobre 1947, 40, pp. 869-870.)
- ANDREWS (J.) et NICHOLLS (R.B.). — Cancer de l'ovaire associé à un cancer du corps utérin. (*Am. J. Obst. and Gyn.*, janvier 1947, 53, 75-77.)
- ARENAS (N.), COLL (A.), AGUSTONI (C.). — Tumeur de Krukenberg simulant un syndrome de Meigs, problème diagnostique différentiel. (*Semana Medica*, Buenos-Aires, 21 juillet 1955, 107, 3, pp. 133-135.)
- ASWORTH (C.T.). — Etude clinique et anatomo-pathologique de 170 tumeurs de l'ovaire. (*Texas States Med. J.*, février 1946, 41, 525-528.)
- AUGER (C.). — Tumeur de Krukenberg. (*Laval Méd.*, novembre 1944, 9, 725-731.)
- BABES (A.) et PANTZ-LAZARESCU. — Etudes sur l'origine de la tumeur de Krukenberg. (*Gynécologie et Obstétrique*, juin 1930, 21, 465-487.)
- BALESTRI (F.). — Tumeur de Krukenberg bilatérale. (*Minerva Ginecologica*, Torino, 15 janvier 1956, 8, I, 35-39.)
- BARRETTO NETTO (M.) et VALLE (J.P.). — Tumeur de Krukenberg secondaire à un cancer primitif de la vésicule biliaire. (*Arq. Clin.*, mars-avril 1949, 8, 101-110.)
- BERENS (J.J.). — Les tumeurs de Krukenberg de l'ovaire. (*Am. J. Surg.*, mai 1951, 81, 5, 484.)
- BERNIER (L.) et BONENFANT (J.L.). — La tumeur de Krukenberg. (*Gyn. et Obst.*, 1955, 54, 4, 615-621.)
- BESQUET (R.). — Contribution à l'étude de la castration ovarienne dans les néoplasmes du sein. Résultats. (*Thèse*, Paris, 1945.)
- BESSONE (M.). — Observations de cancers secondaires de l'ovaire. (*Prensa Med. Argent.*, 28 juin 1946, 33, 1325-1334.)
- BOCKMANN (F.). — Cancer de l'ovaire primitif ou métastatique découvert dans des conditions opératoires particulières. (*Zentralbl. für Chir.*, Leipzig, 1955, 80, 42, 1705-1709.)
- BORATA RIBEIRO (P.). — Traitement chirurgical dans quelques observations de tumeurs de Krukenberg. (*Rev. Brasil de Cir.*, juin 1948, 17, 327-332.)
- BORJAS (R. DE). — Les tumeurs de Krukenberg. (*Revista de Obst. y Gynec.*, Caracas, 15 avril 1955, pp. 1325-1333.)
- BOSE (S.). — Tumeur de Krukenberg. (*Indian Med. Gaz.*, mai 1945, 80, 225-259.)

- BOSSAERT (P.). — A propos des tumeurs de Krukenberg, deux cas de métastases ovariennes de carcinomes gastriques et sigmoïdiens. (*Acta Chir. Belg.*, février 1954, 53, 2, 199-206.)
- BOUITIER (Y.J.M.). — Contribution à l'étude de la tumeur de Krukenberg. (Thèse, Paris, 1955.)
- BOURG (R.) et BRABANDÈRE (L.). — Tumeur de Krukenberg révélatrice d'un cancer primitif du sein. Considérations sur les métastases ovariennes des cancers mammaires. (*Acta Chir. Belg.*, 1952, 51, 55-70.)
- BOURG (R.), COFFE (J.) et PITON (R.V.). — Un cas de métastase ovarienne d'un adénocarcinome du sigmoïde. (*Bruxelles Méd.*, 11 mai 1952, n° 19; — *Bull. Féd. Soc. Gynec. Obst.*, 1951, 3, n° 2, 194-201.)
- BREA (C.A.) et PIETRANERA (J.). — Tumeur de Krukenberg. (*Revista de la Ass. Med. Argent.*, Buenos-Aires, avril 1955, 69, pp. 95-96.)
- BRET (J.). — La tumeur de Krukenberg avec aménorrhée (une observation). (*Bull. Féd. Sté Gyn. Obst.*, 1955, 7, 3, 259-260.)
- BRUX (J. DE) et WENNER-MANGEN (H.). — Histophysiologie de l'appareil génital : l'ovaire. (*E.M.C. « Gynécologie »*, 1954, 6, 20 A 10.)
- BURKE (S.). — Tumeur de Krukenberg compliquant la grossesse. (*J. Obst. Gyn. Brit. Empire*, décembre 1953, 60, 6, 915-916.)
- BURROWS (H.) et HORNING (E.). — Œstrogènes et néoplasmes. (*Blockwell Scientific Publication*, Oxford, 1952.)
- CARRILLO (N.). — Un cas de tumeur de Krukenberg. (*Riforma Med.*, 4 avril 1953, 67, 383-388.)
- CARRONZA (F.F.). — Métastases ovariennes et ganglionnaires d'un cancer du rectum; résection recto-sigmoïdienne par voie abdomino-périnéale. (*Bol. y Trab. Acad. Argent. Cir.*, 14 mai 1952, 36, 194-196.)
- CASTRO (C.A. DE), DOCKERTY (M.B.) et MAYO (C.W.). — Tumeurs métastatiques de l'intestin grêle. (*Surg. Gyn. and Obst.*, août 1957, vol. 105, 2, 159-165.)
- CHAMPEAU (M.) et COTY (R.). — Traitement actuel du cancer du sein. (*Vie Médicale*, mars 1952, 61-65.)
- CHARRIER. — Polyposse recto-colique avec cancers étagés et perforations jéjunales post-opératoires. (*Arch. Mal. App. Dig.*, T. 45, n° 3, p. 255.)
- CHAVANNAZ. — Les tumeurs de Krukenberg. (*Revue de Chir.*, juin 1935, 73, 453-484.)
- CHOMÉ et BOILEAU. — Un cas de tumeur de Krukenberg découvert huit ans après une tumeur gastrique. (*Bul. Féd. Soc. Gyn. Obst.*, 1955, 7, 2, 150-151.)
- CIROLINI (W.) et CALVANI (A.). — Un cas de tumeur de Krukenberg. (*Minerva Ginec.*, 15 mai 1953, 5, 322-325.)
- COMANDO (H.N.). — Tumeur ovarienne de Krukenberg. (*Am. J. Surg.*, 1934, 26, 575.)

- CONRAD (M.E.). — Tumeur de Krukenberg. (*Delaware State Med. J.*, avril 1947, 19, 68-69.)
- COWAN et collaborateurs. — Transport de l'or radioactif entre les séreuses. (*Surg. Gyn. and Obst.*, juin 1954, 98, 6, 721.)
- COSTELLO (R.C.). — Cancer gastrique avec tumeurs ovariennes métastatiques du type Krukenberg : une observation. (*Ohio State Med. J.*, septembre 1947, 43, 941-943.)
- COTTALORDA (J.) et DEVIN. — A propos d'une observation de tumeur de Krukenberg. (*Gynec. et Obst.*, 1949, n° 5.)
- CUNÉO (B.). — De l'envahissement du système lymphatique dans le cancer de l'estomac et ses conséquences chirurgicales. (*Thèse*, Paris, 1899-1900.)
- DALEY (D.A.). — Tumeur unilatérale de Krukenberg ; absence de cancer primitif. (*Proc. Roy. Soc. Med.*, octobre 1946, 39, 769.)
- DARGENT, PAPILLON et GUINET. — Les métastases ovariennes du cancer du sein. (*Bull. Ass. Fr. Cancer*, 1948, 35, 1, p. 4.)
- DARGENT (M.) et MAYER (M.). — Cancers du sein chez la femme castrée. (*Mém. Ac. Chir.*, 13-20 octobre 1948, 74, 602-603.)
- DECOURT, MICHARD, BEAULIEU et WEIL. — Etude clinique d'une hypophysectomie totale pratiquée au cours d'une récurrence d'épithélioma mammaire avec métastases. (*Sté Méd. Hôp. Paris*, 11 juin 1954.)
- DELANNOY (E.), VERHAEGHE (M.) et GAUTIER (P.). — Le syndrome de Krukenberg. (*Rev. Fr. Gyn. Obst.*, mars-avril 1951, n° 3-4.)
- DENOIX (P.). — La place de la chirurgie dans le traitement du cancer du sein. (*Semaine des Hôp. Paris*, 18 mars 1953.)
- Statistique de 33.784 cancers. (*Monographie de l'Institut National d'Hygiène*, Paris, 1954, n° 5, p. 230.)
- DETRIE (Ph.). — Les tumeurs de Krukenberg. (*Presse Médicale*, 8 novembre 1952, n° 71.)
- DESAIVE (P.). — Chirurgie fonctionnelle du cancer et greffe intra-splénique de l'ovaire après castration. (*Bruxelles Méd.*, 3 janvier 1954, I, pp. 12-17.)
- DESJACQUES (R.). — Tumeurs de l'ovaire. (*Lyon Chir.*, septembre-octobre 1948, 43, 559-570.)
- DICK (H.J.), SPIRE (L.J.) et WORBOYS (C.S.). — Association d'un syndrome de Meigs et de tumeurs de Krukenberg. (*New York State J. Med.*, 1^{er} août 1958, 50, 15, 1842-1843.)
- DIDDLE (A.W.). — Tumeur de Krukenberg : problèmes diagnostiques. (*Cancer*, Philadelphia, septembre-octobre 1955, 8, 5, 1026-1034.)
- DOCKERTY (M.B.). — Revue statistique des néoplasmes ovariens dans la littérature récente. (*International Abstracts of Surgery*, septembre 1945, n° 81.)

- DOCKERTY et MUSSET (E.). — Lésions malignes de l'utérus associées à des tumeurs ovariennes à potentiel oestrogénique. (*Am. J. Obst. and Gynec.*, janvier 1951, 61, 147-153.)
- DOCKERTY et HOLGSDON, MUSSEY. — Tumeurs ovariennes de la granulosa : 62 observations. (*Surg. Gyn. and Obst.*, juin-décembre 1945, 81, p. 631.)
- DOMINGUEZ-ADAME (M.). — Une observation de tumeur de Krukenberg. (*Toko Ginec. Pract.*, janvier 1944, 3, 3-18.)
- DOMINGUEZ-ADAME (M.) et COBAS (C.). — Possibilité de localisation ovarienne primitive de la tumeur de Krukenberg. (*Toko Ginec. Pract.*, octobre 1945, 4, 361-372.)
- DONTZOFF. — Métastases ovariennes dans le cancer du sein. (*Thèse*, Paris, 1949.)
- DUPUY (R.). — Les cancers infiltrants de l'estomac. (*Gazette Méd. Fr.*, 1^{er} novembre 1957, pp. 1789-1793.)
- DUPUY (R.), ORCEL (L.), VERDURON (J.). — Epithélioma colloïde de l'estomac et limite plastique. (*Semaine Hôp.*, 26 mai 1956, 32, pp. 1823-1899.)
- DUTTA (S.K.), RAY (L.N.). — Tumeur de Krukenberg ; anatomie pathologique et traitement. (*J. of Indian Med. Ass.*, Calcutta, juin 1955, 25, 3, pp. 96-97.)
- ELLMAN (P.) et JOHNSON (J.H.P.). — Tumeur de Krukenberg et épanchements des séreuses simulant un syndrome de Meigs. (*Brit. J. Tuberc.*, janvier 1952, 46, 60-65.)
- ELLY (J.P.). — Surrénalectomie et ovariectomie bilatérale dans le traitement du cancer récidivé. (*Rhode Island M. J.*, avril 1955, 38, 207-209.)
- ENGEL (G.). — Les tumeurs de Krukenberg ; à propos d'une observation. (*Zentralbl. f. Gynäk.*, 1952, n° 19.)
- ECKSTAM (E.E.) et PRATT (J.H.). — Les cancers indépendants du sein et de l'ovaire. (*Surg. Clin. North America*, août 1952, 32, 4, 1093-1099.)
- EICHNER (E.) et BOWE (E.R.). — Etudes *in vivo* du drainage lymphatique de l'ovaire humain. (*Obst. and Gyn.*, mars 1954, 3, 287-297.)
- ESAU. — Une observation de tumeur de Krukenberg associée à la grossesse. (*Zentralbl. f. Gynäk.*, 1933, 57, 1167.)
- ESTRADE (J.). — Deux tumeurs secondaires sténosantes du grêle. (*Bull. de l'Ass. Fr. pour l'Etude du Cancer*, 1955, 4, p. 498.)
- FABIANO (A.), FERRARI (F.), BONGIOVANNI (G.). — Tumeur de Krukenberg, anatomie pathologique. (*Annali di Obstetricia e Ginecologia*, Milano, décembre 1955, 77, 12, 1121-1124.)
- FANFANI (M.). — Envahissement lymphatique thoraco-abdominal et sa signification dans le syndrome de Krukenberg. (*Arch. « de Vecchi » Anat. Path.*, novembre 1950, 15, 1279-1294.)
- FENNEL (E.A.). — Tumeur de Krukenberg. (*Am. J. Surg.*, 1935, 30, 376.)
- FERNANDEZ RUIZ (C.). — Tumeurs métastatiques du type Marchand-Krukenberg. (*Rev. Espana Obst. y Ginec.*, juillet-août 1950, 9, 211-221.)

- FINN (W.F.). — Confusion diagnostique entre les métastases ovariennes de cancer de l'endomètre et un cancer primitif de l'ovaire. (*Am. J. Obst. and Gyn.*, août 1951, 62, 403-408.)
- FISCHER (E.G.) et TURNBULL (R.B.). — Constatation et signification de la présence de cellules cancéreuses dans le sang veineux mésentérique lors de cancers du côlon et du rectum. (*Surg. Gyn. and Obst.*, janvier 1955, 100, 1, p. 102.)
- FLAMAND (C.). — A propos des tumeurs de Krukenberg. (*Acta Chir. Belg.*, février 1954, 53, 2, pp. 207-208.)
- FONTAINE (R.), NÉTY (J.) et WARTER (P.). — A propos d'un cas de tumeur de Krukenberg. (*J. Radiol. Electrol.*, 1948, n^{os} 8-9.)
- FRANKL. — Les tumeurs de Krukenberg. (*Zentralbl. f. Gynäk.*, 1933, 57, 788.)
- FUNCK-BRENTANO (P.). — A propos du traitement des métastases vertébrales douloureuses du cancer du sein par la castration ovarienne. (*Mém. Acad. Chir.*, 2 février 1946, 72.)
- FUNCK-BRENTANO (P.) et ROBERT (H.). — Les cancers simultanés de l'utérus et de l'ovaire. (*Gynéc. et Obst.*, Paris, 1948, 47, n^o 1.)
- FUNCK-BRENTANO (P.), ROBERT (H.) et BRUX (J. DE). — Cancer du sein et fibrome utérin. (*Gazette Méd. Fr.*, 1^{er} juin 1953, pp. 678-688.)
- FLABEAU (F.). — Le traitement actuel du cancer du sein. (*Revue du Praticien*, 1953, 3, 6, p. 335.)
- GONNELLI (V.). — Métastases ovariennes du cancer du sein : deux observations. (*Boll. e Mem. Soc. Tosco-Umbra Chir.*, 1949, 10, 107-113.)
- GARBAY (M.). — Hormones et cancer du sein. (*Journal de Chirurgie*, Mises au point, 1958, 75, 2, 196-198.)
- GAUTHIER-VILLARS (P.). — Contribution à l'étude des métastases ovariennes des épithéliomas du tube digestif. (*Thèse*, Paris, 1927, n^o 377.)
- GAUTHIER-VILLARS (P.). — Contribution à l'étude des métastases ovariennes des épithéliomas digestifs. (*Ann. Anat. Path.*, 1928.)
- GENNES (L. DE). — Le traitement hormonal des cancers du sein. (*Rapport du III^e Congrès International de Thérapeutique*, Madrid, octobre 1952.)
- GÉRY (L.) et ADRIAN (J.). — Etude statistique des tumeurs de l'ovaire (résultat de 500 examens histologiques). (*Bull. Sté Obst. et Gyn.*, avril 1935, 24, 310-313.)
- GIBERT (P.). — Hormonothérapie et métastases osseuses des cancers du sein. (*Presse Médicale*, 24 janvier 1951, 5, 84-85.)
- GIGLI (U.). — Cancer diffus et linite plastique. (*Arch. Ital. Chir.*, 1954, 78, 461-501.)
- GILLOT (Guy). — Formes cliniques et évolution du cancer de l'estomac. (*Thèse*, Paris, 1952.)

- GISBERT (E.). — Un cas de tumeur double du sein et de tumeur de Krukenberg. (*Ann. Anat. Path.*, 1929, 6, 4, 441-443.)
- GODOY (C.M. DE) et SAMPAIO (N.A.P.). — Tumeur de Krukenberg et grossesse. (*Rev. Med. e Cir. de Sao-Paulo*, juin 1949, 9, 365-380.)
- GRAPPO (H.). — Tumeur de Krukenberg: cancer métastatique d'origine gastro-intestinale. (*Ann. d'Institut Matern. y Assist. Social Buenos-Aires*, 1944, 6, 201-206.)
- GREENBLATT (R.B.), GREENHILL (J.P.) et BROWN (W.R.). — Variations de la teneur en lipoides de certaines tumeurs de l'ovaire. (*Am. J. of Obst. and Gyn.*, juin 1939, vol. 37, n° 6.)
- GRUNSTEIN et BARROWS. — Cancers multiples des ovaires associés à un cancer de l'appendice. (*Am. J. Obst. and Gyn.*, mars 1952, 63, 3, 679-683.)
- GUIBERT (H.C.) et GRYFELT (M.). — Etude histo-pathologique d'un nodule cutané au cours de la généralisation tégumentaire d'un cancer gastrique. (*Bull. de l'Ass. Fr. pour l'Etude du Cancer*, 1928, 17, 152.)
- HADFIELD (M.G.). — Recherches récentes sur la physiologie du sein et leurs applications au cancer de la glande mammaire. (*Brit. Med. J.*, 30 juin 1956, p. 1507.)
- HAMANT (A.). — Tumeur de Krukenberg associée à un cancer colique. (*Bull. Fed. Soc. Obst. et Gyn.*, avril 1932, 21, 296-297.)
- HARRINGTON (S.W.). — Statistique de survies portant sur des mammectomies radicales pour cancer du sein uni ou bilatéral. (*Surgery*, janvier 1946, 19, 154-156.)
- HESSELTINE (H.C.) et SMITH (R.L.). — Tumeurs malignes de l'ovaire. (*Am. J. Obst. and Gyn.*, décembre 1956, 72, 6, 1326-1334.)
- HONINGMAN. — Signification des cellules néoplasiques dans les épanchements des séreuses. (*Surg. Gyn. and Obst.*, juin-décembre 1945, 81, 295.)
- HUGGINS (C.) et LYNG-YUAN-DAO (T.). — Surrénalectomie et cancer du sein. (*Annals of Surgery*, octobre 1952.)
- HUGGINS (C.) et DAO (T.). — Surrénalectomie et castration dans le traitement des formes avancées de cancers du sein. (*The J. of Am. Med. Ass.*, 18 avril 1953.)
- HUGUENIN (R.). — Place de l'hormonothérapie dans le traitement du cancer. (*Gazette Méd. Fr.*, mai 1953, 60, 9, p. 359.)
- HUGUET (G.). — Les métastases précessives des cancers du sein. (*Sté Fr. d'Electrorad. Méd.*, journées des 16 et 18 octobre 1952.)
- HUBER (H.). — Cancer génital et cancer du sein, cancers multiples. (*Starhlenthe-rapie*, 1953, 92, I, 130-140.)
- HUTCHESON (J.B.). — Cystadénocarcinome métastatique trente-trois ans après ablation de la tumeur primitive. (*A.M.A. Arch. Pathol.*, septembre 1952, 54, 314-318.)

- JAKI (J.). — Le cancer de l'ovaire connu sous le nom de tumeur de Krukenberg. (*Münch. Med. Wschr.*, 29 juin 1956, 98, 26, 897-898.)
- JAKI (J.) et KOPPASSY (B.). — Métastases ovariennes et cancers du sein. (*Zentralbl. für Chirurgie*, 1952, 77, 21, 874-881.)
- JAKI (J.), KOVACS (K.) et KOPPASSY (B.). — Métastases tumorales dans les ovaires : études expérimentales. (*Arch. Geschwulstforsch.*, 1954, 7, 134-137.)
- JARCHO (J.). — Tumeurs de Krukenberg de l'ovaire et les problèmes pratiques qu'elles posent. (*Am. J. Obst. Gyn.*, 1927, 13, 288.)
- Nouveaux travaux sur les tumeurs de Krukenberg de l'ovaire. (*Am. J. of Surgery*, 1938, 41, 538.)
- JOYEUX (R.). — Le problème des cancers primitifs multiples et l'association cancer du côlon gauche - cancer de l'ovaire. (*Presse Médicale*, 30 novembre 1949, 57, 75, pp. 1105-1107.)
- KARSCH (J.). — Cancers secondaires des ovaires : une étude de 72 autopsies. (*Am. J. Obst. Gyn.*, janvier 1951, 61, 154-160.)
- KELLER. — Traumatisme et cancer de l'ovaire. (*Rev. Fr. de Gyn. et d'Obst.*, juillet-août 1950.)
- KELLER et LARTIGAUD. — A propos d'une série de 90 cas de néoplasmes du corps utérin. (*Rev. Fr. de Gyn. et d'Obst.*, juillet 1950.)
- KIS-VARDAY (G.). — Tumeurs métastatiques de l'ovaire. (*Magyar Nőorvosok Lapja*, Budapest, juin 1954, 17, 4, 252-256.)
- KLEIN (M.D.), GOODFRIEND (M.J.) et GORDIMER (H.). — Métastase d'un cancer du côlon durant la grossesse, traitement chirurgical. (*Obst. and Gyn.*, septembre 1955, 6, 3, pp. 410-415.)
- KRUKENBERG (F.). — Sur le fibrosarcome ovarii mucocellulare carcinomatodes. (*Zeit. f. Geb. u. Gynäk.*, 1895, T. 41.)
- LAMARQUE (P.) et ROUX (G.). — Métastase inapparente ovarienne du cancer du sein. (*Bull. de l'Ass. Fr. pour l'Etude du Cancer*, 1948, 39, I, 20-25.)
- LATTES (R.) et GROSSI (C.). — Carcinoïdes de l'estomac. (*Cancer, A Journal of the American Cancer Society*, juillet-août 1956, 9.)
- LEES (D.H.). — Tumeur de Krukenberg sans cancer primitif décelable. (*Pr. R. Soc. Med.*, 1954, 47, 468.)
- LÉGER (L.). — Fibrome de l'ovaire avec ascite et hydrothorax : syndrome de Meigs. (*Presse Méd.*, 25 janvier 1947, 55, 8, 64-66.)
- LENZI (E.). — Tumeur primitive de Krukenberg et cancer métastatique de l'ovaire du type Krukenberg. (*Arch. « de Vecchi » per Anat. Path. e Med. Clin.*, 1945, 8, 307-350.)
- LEWINE (R.M.) et RIPSTEIN (C.B.). — Multiples cancers primitifs du côlon et de l'ovaire. (*Am. J. of Surg.*, juin 1950, 79, 851-856.)
- LIMA (O.A. DE Jr) et LIMA (M.L.T. DE). — Adénoacanthome du corps utérin avec métastase ovarienne. (*An Clin. Ginec. Fac. Med. Univer. Sao-Paulo*, 1949, 3, 69-90.)

- LINARD (Raymond). — Carcinomes métastatiques bilatéraux des ovaires ou tumeurs de Krukenberg. (*Mémoire pour le titre d'Assistant Etranger*, Paris, 1944, n° 51.)
- Carcinomes métastatiques bilatéraux des ovaires ou tumeurs de Krukenberg. (*Journal de Chir.*, 1946, n° 1-2.)
- LLOBERGAT GONZALEZ (N.). — Tumeur de Krukenberg et cancer gastrique métastaté. (*Medicina*, Madrid, avril 1945, I, 13, 283-288.)
- LONDON (M.Z.) et GROSSMAN (S.N.). — Cancer secondaire du testicule ressemblant à une tumeur de Krukenberg. (*J. of Urol.*, novembre 1949, 62, 713-716.)
- LOWMAN (R.M.) et KUSHLAN (S.D.). — Les tumeurs de Krukenberg : aspects radiologiques et gastro-entérologiques des cancers secondaires de l'ovaire. (*Gastro-Enterology*, avril 1945, 4, 305-322.)
- MAC DONALD (I.). — Statistique sur 2.636 cancers du sein. (*Surg. Gyn. and Obst.*, janvier 1942, 74, n° 1, 75-82.)
- MAC DUFF (H.C.). — Tumeur de Krukenberg métastatique d'un cancer du sein avec une survie de six ans. (*Rhode Island Med. J.*, novembre 1950, 33, 589-593.)
- MAGGI (A.L.), MECROFF (M.) et KOLINSKY (A.). — Cancers multiples primitifs du sein, de l'utérus, de l'estomac. (*La Prensa Med. Argent.*, 23 avril 1954, 41, 17, 1140-1148.)
- MAROUBY (R.). — A propos des néoplasies hyperféminisantes de l'ovaire. (*Thèse*, Paris, 1952.)
- MARTIN (C.G.). — L'association cancer du sein et cancer de l'ovaire. (*Thèse*, Paris, 1956.)
- MARTZLOFF (K.H.) et MANLOVE (C.H.). — Métastases vaginale et ovarienne d'un hypernéphrome et revue de la littérature à ce sujet. (*Surg., Gyn. and Obst.*, février 1949, 88, 145-154.)
- MASSON et MARTIN. — Sur la présence de cellules de Kultschitzky dans un épithélioma cylindrique de l'estomac et dans ses métastases. (*Bull. de l'Ass. Fr. pour l'Etude du Cancer*, 1928, 17, p. 139.)
- MASSACHUSETTS GENERAL HOSPITAL. — Case 35.061 : Métastase d'un cancer papillaire de la vessie à l'ovaire. (*New England J. Med.*, 10 février 1949, 240, pp. 228-231.)
- MASUBUKI (K.), YANAGIHARA (J.), TANAKA (M.). — Un cas de métastase à l'utérus d'un cancer de l'estomac. (*Japanese J. of Cancer Research*, Gann, septembre 1954, 45 (2-3), pp. 306-308.)
- MAYO (C.W.) et SCHLINCKE (C.P.). — Cancers recto-coliques : étude des métastases et des récidives. (*Surg., Gyn. and Obst.*, 1942, 74, I, p. 83.)
- MAYRARGUE. — La limite plastique gastro-intestinale. (*Thèse*, Paris, 1929.)
- MICHAUX (Mme Odette, née BOULARD). — Contribution à l'étude des tumeurs de Krukenberg. (*Thèse*, Paris, 1952.)

- MOBASSERI (G.A.). — Les tumeurs de Krukenberg. (*Mémoire pour le titre d'Assistant Etranger*, Paris, 1953.)
- MOIROUD (P.). — Hémorragie intra-péritonéale, premier signe d'une tumeur de Krukenberg. (*Bull. Fed. Soc. Obst. Gyn.*, 1942, 21, pp. 162-163.)
- Des ascites chirurgicales chez la femme. (*Marseille Chirurgical*, mai-juin 1949, I (3), pp. 297-304.)
- MOLINIER (J.P.). — Folliculine et cancer : dosage des phénolstéroïdes en cas de néoplasie génitale ou mammaire. (*Thèse*, Paris, 1956.)
- MONICA (A.G.) et FEVREIRA (A.E.M.). — Multiples cancers primitifs du gros intestin et tumeurs de Krukenberg. (*Gaz. Méd. Prat.*, 1951, 4, 285-295.)
- MONDOR (H.) et GAUTHIER-VILLARS (Mlle). — Les métastases ovariennes. (*Soc. Anat. de Paris*, séance du 8 janvier 1942.)
- MONDOR (H.), GAUTHIER-VILLARS (Mlle) et MONSAINGEON (A.). — Cancers multiples ; tumeur de Krukenberg, envahissement néoplasique d'un fibrome. (*Ann. Anat. Path.*, 1938, p. 392.)
- MORA MORALES (L.). — Deux cas de tumeur de Krukenberg. (*Arch. Cubanos de Cancerologia*, La Habana, avril-juin 1956, 15 (4-6), pp. 139-148.)
- MOULONGUET (P.) et DECKER (R.). — Choix de traitement du cancer du sein. (*Presse Méd.*, 5 novembre 1952, 60, 70, 1491-1492.)
- MOULONGUET, DENOIX et TAVERNIER. — Résultats d'un traitement préventif de la récidence du cancer du sein opéré par l'hormone mâle. (*Annales d'Endocrinologie*, 1952, 13, 5, p. 787.)
- MOULONGUET, DENOIX, TAVERNIER, GASNÉ (Mlle). — Formes anatomo-cliniques et traitement des cancers de l'ovaire. (*Bull. de l'Ass. Fr. pour l'Etude du Cancer*, 1954, I, p. 37.)
- MOUSSEAU et KERNEIS. — Les cancers simultanés de l'utérus et de l'ovaire. (*Mém. Acad. Chir.*, 16 et 23 novembre 1949, 75, 757-750.)
- MUNNEL (E.W.) et TAYLOR (H.C. Jr). — Revue de 200 cancers primitifs et 51 secondaires de l'ovaire. (*Am. J. Obst. and Gyn.*, novembre 1949, 58, 943-959.)
- MUNOZ CALERO (A.). — Syndrome tumoral gastro-ovarien : une observation. (*Rev. Espana Enferm. Ap. Digest. y Nutrician*, juillet-août 1957, 6, 309-326.)
- NERENBERG (S.T.), HOFFERT (H.), PATENTE (D.). — Cancer primitif de l'appendice et tumeur de Krukenberg. (*Minnesota Medicine*, août 1956, 39, 8, pp. 536-538.)
- NETTER (A.) et HENRY (R.). — Le dosage des œstrogènes dans le liquide des kystes para-ovariens : hypothèse de la lymphocrinie ovarienne. (*Annales d'Endocrinologie*, 1950, II, 630-633.)
- NILES (J.S.) et FRANCO (F.O.). — Les tumeurs de Krukenberg. (*Guthrie Clinic Bulletin*, Sayre, janvier 1955, 24, 3, 119-128.)
- NORRIS (J.C.). — Les tumeurs de Krukenberg. (*South Med. J.*, février 1954, 47, 116-120.)

- NOVAK (E.). — Cancer du corps utérin et métastase ovarienne. (*Am. J. Obst. and Gyn.*, 1927, 14, 470.)
- NOVAK (E.) et GRAY (L.A.). — Etude clinique et anatomo-pathologique de 21 observations de tumeurs de Krukenberg. (*Surg., Gyn. and Obst.*, février 1938, 66, 2, 157.)
- NUNNALLY (R.M.) et MONTGOMERY (P.O.). — Cancer de l'ovaire et adénocarcinome de l'appendice. (*Am. J. Obst. and Gyn.*, août 1956, 72, 2, 449-452.)
- NUOVO (V.). — Les possibilités actuelles du cyto-diagnostic du cancer. (*La Vie Médicale*, mai 1958, 39, pp. 511-518.)
- OBERLING (C.), GUÉRIN (M.), LAPLANE, SÈZE (DE) et LACOUR. — Production de tumeur hypophysaire et mammaire chez le rat par injection de folliculine seule ou associée à d'autres hormones. (*Bull. de l'Ass. Fr. pour l'Etude du Cancer*, 1950, 37, 3, pp. 176-192.)
- OGUCHI (M.). — Une observation de tumeur dite de Krukenberg. (*Gann*, 40, décembre 1949, 197-198.)
- ORCOYEN (J.), GARCIA. — Tumeur de Krukenberg. (*Rev. Espan. Cir.*, avril 1945, I, 395-402.)
- PAGLIARI (M.). — Etude des tumeurs de Krukenberg. (*Arch. Sc. Méd.*, décembre 1949, 88, 571-584.)
- PALAZZO (R.) et TACHELLA COSTA (A.O.). — A propos des tumeurs de Krukenberg : métastase cutanée d'un cancer gastrique qui renferme les caractéristiques cellulaires en chaton de bague. (*Rev. Sud-Amér. d'Endocrinologie*, 15 avril 1936, 19, 4, 248.)
- PAPILLON. — Le traitement des métastases des cancers du sein. (*La Revue Lyonnaise de Médecine*, avril 1956, numéro spécial, p. 309.)
- PARRY-JONES. — Tumeur de Krukenberg chez une femme enceinte. (*The J. of Obst. and Gyn. of the Brit. Empire*, août 1956, 63 (4), 592-693.)
- PATOIR (G.) et LEMAITRE (G.). — Cancer primitif de la trompe de Fallope : diagnostic pré-opératoire. (*Sté d'Obst. et de Gyn. de Lille, Bull. Féd. Soc. d'Obst. et Gyn.*, 1956, 8, I, pp. 92-94.)
- PARNANEN (P.O.) et VATAJA (V.). — Cancer métastatique de l'ovaire. (*Annales Chirurgiae et Gynae, Fenniae supplementum*, Helsinki, 1954, 43, 5, pp. 322-331.)
- PEARSON (L.) et coll. — Traitement du cancer métastatique d'origine mammaire. (*J. Am. Med. Ass.*, 31 décembre 1955, 159, 18, p. 1701.)
- Traitement endocrinien du cancer métastatique d'origine mammaire. (*Arch. of Internat. Medicine*, février 1955, 95, 2, p. 357.)
- PEREZ SOLER (J.). — Tumeurs de Krukenberg. (*Acta Gynecologica et Obstetrica Hispano-Lusitana*, Porto, 1953, 3, 4, pp. 311-314.)
- PÉRON (F.). — Les métastases ovariennes des cancers du sein : un aspect des relations entre l'ovaire et la glande mammaire. (*Thèse*, Paris, 1944.)

- PERRAULT (M.). — Hypophysectomie et cancer du sein. (*Presse Médicale*, 12 décembre 1955, 80, pp. 1639-1640.)
- PERRAULT (M.) et KLOTZ (B.). — Hypophyse et cancer du sein chez la femme. (*Gazette Méd. Fr.*, janvier 1955, 62, I, pp. 17-28.)
- Thérapeutique actuelle des hyperstimulines, en particulier par la paraoxypropionophénone (H 365). (*Revue du Praticien*, 21 décembre 1952, 33, pp. 2193-2201.)
- PERRAULT (M.), LE BEAU (J.), KLOTZ (B.), SICARD (J.) et CLAVEL (B.). — L'hypophysectomie totale dans le traitement du cancer du sein. (*Thérapie*, 1952, 7, n° 4, pp. 290-300.)
- PERROTIN (J.). — Cancer du sein et grossesse. (*Feuilles du Praticien*, février 1951.)
- POINSO (R.), COLAS (E.) et SALIVÉ (M.). — Métastases cutanées et sous-cutanées du cancer de l'estomac. (*P.M.*, 23 septembre 1953, 61, 1188-1190.)
- POLLOSSON (E.) et CHARVET. — Cancers simultanés de l'utérus et de l'ovaire. (*Lyon Chir.*, avril-septembre 1950, 45, 747-749.)
- POU DE SANTIAGO (A.). — Contribution à l'étude des statistiques de tumeurs de Krukenberg en Uruguay. (*Arch. Urug. de Med. Cir. y Especialid.*, juin 1944, 25, 20-41.)
- POULAIN (R.). — Sur un cas de tumeur de Krukenberg. (*Thèse*, Paris, 1943.)
- PUXEDDU (E.). — Métastases à l'ovaire de tumeurs du pancréas. (*Riv. Ital. di Ginec.*, juin 1940, 23, 403-418.)
- RABE (M.A.). — Traitement chirurgical et pronostic de la tumeur de Krukenberg. (*American Surgeon*, janvier 1956, 22, I, pp. 86-92.)
- RAMON (C.) et COUDERC (Y.). — Tumeurs malignes de l'ovaire avec épanchement séreux résorbable. (*Gyn. et Obst.*, 1952, 52, 84-91.)
- REITG PUIG (L.) et VILAR BARRET (J.). — Deux cas de syndrome tumoral ovario-digestif. (*Med. Clin. Barcelona*, juin 1947, 8, 382-387.)
- RENARD. — Hormones sexuelles et traitement du cancer. (*Thèse*, Paris, 1954.)
- ROSSI BELGRANO (C.), COLILLAS (R.D.), PICASSO CAZAN (D.). — Linite plastique et métastases à de nombreux organes : diagnostic et anatomie pathologique. (*Prensa Med. Argentina*, 25 février 1955, 42 (8), pp. 521-525.)
- RUYDEN (A.B.V.). — Cancers simultanés du corps utérin et de l'ovaire. (*Acta Radiol.*, janvier 1952, 37, 49-58.)
- SALOWAY (I.), LATOUR (J.P.), YOUNG (M.H.). — Tumeur de Krukenberg. (*Obst. and Gyn.*, novembre 1956, 8, 5, 636-638.)
- SANTY (P.). — Syndrome de Meigs et cancer du sigmoïde. (*Lyon Chir.*, octobre 1951, 46, 877-878.)
- SARBU (P.), VASILIU (I.) et MESTES (E.). — Considérations sur les tumeurs du type Krukenberg. (*Gyn. et Obst.*, 1948, 47, 2, 178-184.)
- SCHARPLATZ (A.). — Cancer simultané (adénocarcinome) de l'utérus et de l'ovaire. (*Gynaecologia*, décembre 1950, 130, pp. 387-392.)

- SCHLAGENHAUFER. — Sur les métastases ovariennes des tumeurs du tube digestif. (*Monatsch. Geburts. u. Gynäk.*, 1902, 15, 485.)
- SCARPITTI. — Cancer métastatique de l'ovaire secondaire à un cancer mammaire. (*Tumori*, janvier-février 1943, 7, I, pp. 47-70.)
- SCHNEIDER (G.I.) et BECHTEL (M.). — Hyperplasie corticale du stroma en relation avec le cancer de l'ovaire et de l'utérus. (*Obst. and Gyn.*, décembre 1956, 8, 6.)
- SÉROR. — Métastase ovarienne d'un cancer du sein : supériorité de la castration chirurgicale. (*Bull. Algérien de Carcinologie*, 1940, 5, 1^{er} trimestre, pp. 60-62.)
- SÉROR (J.) et CONIGLIARA. — Diagnostic et traitement des tumeurs de Krukenberg (un cas révélé par un syndrome de compression veineuse). (*Afrique Fr. Chir.*, mai-juin 1955, 13 (3), 350-352.)
- SERRE, GUIBERT, NÈGRE et PASCOET. — Un cas de tumeur de Krukenberg. (*Arch. Mal. App. Dig.*, juillet-août 1949, 7-8, pp. 839-842.)
- SOMMERS (S.C.). — Anomalies hormonales chez les cancéreuses. (*Lab. Investig.* mai-juin 1955, 4, 160-174.)
- SOMMERS (S.C.) et LOMBARD (O.M.). — Cancer associé à une hyperplasie du stroma ovarien. (*A.M.A. Arch. of Pathol.*, 1953, vol. 56, n° 5, p. 462.)
- SOMMERS (S.C.), TELOH (H.A.) et GOLDMAN (G.). — Influence de l'ovaire sur la survie dans le cancer du sein. (*Arch. of Surg.*, 1953, 67, 916.)
- SICARD (A.). — Fréquence des métastases ovariennes du cancer du sein. (*Presse Médicale*, septembre 1948, 56, p. 606.)
- Le problème de la castration dans le cancer du sein. (*Bulletin Médical*, 21 septembre 1947, 27, 387-389.)
- Le traitement hormonal complémentaire du cancer du sein. Résultats de cinq à dix ans. (*Presse Médicale*, 1957, 65, 1455-1457.)
- SICARD (A.) et MARSAN (C.). — Le traitement hormonal complémentaire du cancer du sein. (*La Vie Médicale*, mai 1958, 39, pp. 585-589.)
- SMITH (G.V.) et SMITH (O.W.). — Cancer du sein : résultats en fonction des doses de rayons X, de l'âge, de la castration chirurgicale. (*Surg., Gyn. and Obst.*, octobre 1953, 97, 508-516.)
- SMITH (P.) et DUPRAT (G.). — Trois cas de castration bilatérale pour métastases cancéreuses évidentes. (*Union Méd. Canad.*, mars 1950, 70, pp. 256-257.)
- SOUPAULT (R.), DUPERRAT (B.) et BÉNASSY (J.). — Métastases ovariennes du cancer du sein. (*Paris Médical*, 25 mai 1944, 10, 105-107.)
- SPEERT (H.). — Tumeurs de Krukenberg. (*Cancer*, Philadelphia, septembre-octobre 1955, 8, 869-871.)
- STOLZ. — Un cas de cancer secondaire de l'ovaire. (*An Brasil de Ginec.*, juin 1944, 17, 445-452.)

- SUNDERLAND (D.A.), MC NEER (G.), ORTEGA (L.G.) et PEARCE (L.S.). — Extension lymphatique du cancer de l'estomac. (*Cancer*, septembre 1953, 6, 987-996.)
- TARTINVILLE (G.). — Contribution à l'étude de quelques ascites. (*Thèse*, Paris, A. Legrand édit., 1930.)
- TAYLOR (C.W.). — Anatomie pathologique des tumeurs malignes de l'ovaire. (*J. Obst. and Gyn. Brit. Empire*, juin 1950, 57, 328-334.)
- TÉTART-VALLI (S.). — Cancer de l'ovaire et épanchements non métastatiques des séreuses. (*Thèse*, Paris, 1955.)
- THOMAS (J.). — Cancer de l'estomac et tumeurs de Krukenberg chez des sujets de moins de trente ans. (*Zentralbl. f. Gynäk.*, 1953, 75, 299-310.)
- THOMAS (P.C.). — Tumeur de Krukenberg des deux ovaires secondaire à un cancer de l'estomac. (*Med. J. Austral.*, 26 mai 1951, I, 766-767.)
- TRUINI (F.). — Tumeurs métastatiques: un cas de Krukenberg. (*Clin. Nueva.*, suppl., 1948, 6, 63-71.)
- TURUNEN (A.). — Cancers métastatiques de l'ovaire. (*Acta Soc. Med. Fenn. Duodecim*, 28 mars 1955, 71, 126-138.)
- Hormonal secretion of Krukenberg tumors. (*Acta Endocrinol.*, septembre 1955, 20, 50-56.)
- UHLMANN (W.). — Les métastases cancéreuses à l'ovaire, en particulier les tumeurs de Krukenberg. (*Arch. f. Gynäk.*, 24 février 1939, 168, 468.)
- VAN WIEN (A.). — Les tumeurs de Krukenberg. (*Acta Chir. Belg.*, mars 1954, 53, 3, 285-287.)
- VARA LOPEZ (R.). — Intérêt de la coloration vitale des relais ganglionnaires dans la chirurgie du cancer de l'estomac. (*Rev. Espan. de las Enfermad. del Aparat. Digest. y de la Nutricion*, janvier-février 1956, 15, I, 266-280.)
- VARA PAAVO. — Statistique clinique des tumeurs de l'ovaire opérées à la clinique de gynécologie de l'Université d'Helsinki de 1900 à 1944. (*Acta Obst. et Gyn. Scand.*, 1946, vol. 26, suppl. 4.)
- VALVERDE. — Les hormones sexuelles dans le traitement du cancer. (*Thèse*, Paris, 1957, n° 107.)
- VARTON (C.K.). — Cancer à cellules en chaton de bague (tumeur de Krukenberg). (*J. Obst. and Gyn. Brit. Emp.*, août 1952, 39, 145-155.)
- VERNEJOU (R. DE) et RADULESCO (J.G.). — Cancer de l'ovaire à déterminisme endocrinien: dissociation de l'action hormonale sur le récepteur vaginal et utérin. (*Bull. Féd. Soc. Gyn. Obst.*, 1952, 4, 961-962.)
- VOGEL (W.). — Classification des tumeurs de l'ovaire. (*Thèse*, Paris, 1947.)
- WAGNER (H.). — Observation d'une hémorragie intra-tumorale et de rupture d'une tumeur de Krukenberg accompagnée d'un syndrome de virilisation. (*Zentralbl. f. Gynäk.*, 1950, 72, 300-309.)
- WENIG (H.). — Rare observation d'un cancer métastatique de l'ovaire chez une jeune fille de vingt ans. (*Zentralbl. f. Gynäk.*, 1955, 77, 36, 1427-1433.)

- WILLIAMS (E.L.). — Ascite et hydrothorax dans les tumeurs secondaires des ovaires. (*M. J. Austral.*, 10 janvier 1953, I, 34-35.)
- WINGE (M.). — Cancers métastatiques d'origine digestive. (*Nord Med., Hospitalstid*, 7 janvier 1944, 21, 59-60.)
- WOLFE (S.A.). — Cancer secondaire de l'ovaire. (*Am. J. Obst. and Gyn.*, septembre 1955, vol. 70, n° 3, 563-572.)
- YOSHIMURA (Y.), MATSUOKA (N.), KIMURA (K.), FUNAKOSKI. — Métastase ovarienne gauche d'un cancer de l'estomac succédant à une tumeur de la granulosa droite antérieurement opérée. (*Gann. Japanese J. of Cancer Research*, septembre 1955, 46 (2-3), 279-280.)
- ZEIFER (H.D.) et STEINBERG (M.E.). — Coïncidence d'un cystadénocarcinome pseudo-mucineux de l'ovaire et d'un adénocarcinome du recto-sigmoïde. (*J. Mt-Sinai Hospital*, septembre-octobre 1949, 16, 184-189.)
- ZEIGERMANN (J.H.). — Tumeur de Krukenberg avec métastases ostéoplastiques. (*Am. J. Obst. and Gyn.*, juin 1948, 56, 187-190.)
- ZEMPLINSKAIA. — Cancer métastatique de l'ovaire. (*Sovetskaia Meditsina*, Moskva, septembre 1955, 19, 9, pp. 34-37.)
- ZILLIACUS (H.) et WIDHOLM (O.). — Cancer bilatéral succédant à une endométriose de l'ovaire et coïncidant avec un cancer bilatéral du sein. (*Ann. Chir. et Gyn. Fenniae*, 1952, 41, 60-62.)
-

TABLE DES MATIÈRES

OBSERVATIONS	19
HISTORIQUE	36
DÉFINITION DU SUJET	43
FRÉQUENCE	47
LES FAITS CLINIQUES	56
QUEL COMPLÉMENT D'INFORMATION EST-ON EN DROIT DE DEMANDER AU LABORA- TOIRE ?	80
SUR QUELS ÉLÉMENTS PEUT-ON SE BASER POUR ÉTABLIR LE PRONOSTIC ?	89
QUE PEUT-ON PROPOSER A CES MALADES ?	92
CONCLUSIONS	95
BIBLIOGRAPHIE	97

